

LES COMPLICATIONS DE LA VACCINATION AU BCG.

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE
PAR

Anne-Marie MOSSAZ
D'AVUSY (GENÈVE)

THÈSE N° 2509

AMBILLY-ANNEMASSE
IMPRIMERIE FRANCO-SUISSE
1957

LES COMPLICATIONS DE LA VACCINATION AU BCG.

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Anne-Marie MOSSAZ

D'AVUSY (GENÈVE)



THÈSE N° 2509

AMBILLY-ANNEMASSE
IMPRIMERIE FRANCO-SUISSE
1957

La Faculté de Médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur G. BICKEL, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 22 juillet 1957.

Le Doyen : ERIC MARTIN.

THÈSE N° 2509.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

Nous remercions sincèrement Monsieur le Professeur G. BICKEL, Directeur de la Clinique de Médecine interne de Genève, de nous avoir inspiré le sujet de cette thèse et d'avoir bien voulu en accepter la présidence.

Nos vifs remerciements vont également à Monsieur le Docteur J. L. ROUX, Chef de Clinique, qui a eu la bienveillance de diriger ce travail.

I. INTRODUCTION

Depuis que CALMETTE, en 1924, publia les premiers essais de vaccination antituberculeuse préventive des nouveaux-nés, par le bacille Calmette Guérin, cette méthode de protection connut tour à tour des périodes de faveur et des périodes d'oubli.

L'attitude des partisans et détracteurs de la méthode fut trop souvent dépourvue d'objectivité. Ainsi s'expliquent les alternatives d'enthousiasme et de réserve qui animèrent successivement l'opinion médicale.

A propos d'un cas de polyadénopathie après vaccination au BCG, traité à la clinique universitaire de médecine interne de Genève, nous avons essayé de donner un aperçu aussi objectif que possible, des travaux parus sur ce sujet au cours des dernières années.

Nous avons pensé nécessaire de rappeler brièvement les propriétés fondamentales du BCG. Grâce à ces notions de base, expérimentales et cliniques, l'apparition et le développement des complications dues à la vaccination sont plus compréhensibles.

Nous exposons ensuite longuement ces diverses complications et nous essayons de tirer quelques conclusions pratiques, susceptibles de diminuer leur fréquence.

Il serait plus objectif de présenter également les résultats statistiques positifs de ces dernières années. Toutefois, pour ne pas charger ce travail, nous nous sommes contentés d'exposer brièvement en concluant les nombreux avantages de la vaccination au BCG.

L'efficacité de cette méthode de protection est actuellement incontestable.

II. NOTIONS FONDAMENTALES CONCERNANT LE BACILLE CALMETTE-GUERIN

I) DÉFINITION DE LA SOUCHE SELON CALMETTE

« La souche BCG * est directement issue du 230^e réensemencement d'un bacille virulent, d'origine bovine, sur pomme de terre imprégnée de bile de bœuf glycérianée à 5%. Après 230 cultures successives faites en treize années, dans des conditions identiques à 38°, notre bacille avait perdu toute aptitude à provoquer la formation de tubercules réinoculables. Il était devenu avirulent pour tous les mammifères domestiques (cheval, bœuf, mouton, chèvre, lapin, cobaye, rat, souris) et aussi pour les oiseaux de basse-cour (poule, pigeon). »

Depuis lors, l'Institut Pasteur est resté fidèle à cette souche expérimentalement incapable de causer des lésions tuberculeuses évolutives, mais encore capable de provoquer la formation de petits nodules tuberculeux régressifs dans le derme, d'allergiser l'organisme vis-à-vis de la tuberculine et des corps bacillaires, et de l'immuniser contre les superinfections virulentes (104).

II) POUVOIR PATHOGÈNE DU BCG

Si le BCG même à doses massives, ne tuberculise aucun des animaux de laboratoire habituels, nous savons actuellement que le hamster doré est sensible à cette souche.

Grâce à HAUDUROY qui, pour ce rongeur, a démontré la pathogénie du BCG, nous possédons un précieux moyen de diagnostic différentiel.

En effet, le BCG provoque chez le hamster une tuberculose comparable au point de vue anatomo-pathologique à celle provoquée chez cet animal par le bacille tuberculeux humain ou bovin. Elle est toujours fatale. Les organes du hamster mort après inoculation du BCG, ainsi que les cultures faites à partir de ces prélèvements ne tuberculisent ni le cobaye, ni le lapin, mais engendrent par contre une tuberculose chez les autres hamsters.

* BCG : bacille de Calmette-Guérin.

Cliniquement, le pus provenant d'abcès locaux ou d'adénites post-vaccinales possède les mêmes propriétés (45-46-47).

La fixité du BCG ne fait plus de doute (21). Depuis que le vaccin est préparé à l'Institut Pasteur, la souche BCG montre, sauf pour le hamster, une fixité remarquable dans ses propriétés non pathogènes et légèrement virulentes. Cette virulence résiduelle est nécessaire, car s'il la perdait, le BCG serait également dépourvu de propriétés immunisantes.

III) PROPRIÉTÉS ALLERGISANTES DU BCG

Au cours de ses expériences de prémunition des jeunes bovins, CALMETTE obtint chez tous les animaux vaccinés par une inoculation sous-cutanée de BCG, une tuberculino-réaction positive deux mois plus tard. Ces animaux étaient ainsi allergisés à la tuberculine.

En clinique, l'allergie apparaît à la fin du premier ou au cours du deuxième mois après la vaccination. Elle augmente progressivement jusqu'au troisième mois. Toutes les statistiques, faites dans de nombreux pays au cours des vaccinations en masse, s'accordent pour trouver un pourcentage très élevé de réactions positives à la tuberculine après vaccination. Cette proportion est de 90 à 99 %. Les chiffres obtenus sont sensiblement égaux, qu'il s'agisse de vaccinations par scarification ou par injection intradermique.

Le degré d'allergie obtenu est moindre après BCG qu'après primo-infection virulente. Il est directement proportionnel à la dose de vaccin utilisée; cette notion a été démontrée entre autres par GULD et ses collaborateurs, sur des nouveaux-nés vaccinés avec six doses différentes de vaccin.

Il varie également avec la virulence du vaccin (8) et avec la concentration de l'émulsion vaccinale (68); la virulence du vaccin peut subir de légères modifications selon la technique de culture de la souche initiale, le vaccin danois étant un peu plus virulent que celui de l'Institut Pasteur (24).

La durée de l'allergie est très variable : deux ans, d'après les statistiques de LOTTE, plus de six ans chez le 90 % des sujets d'après GERNEZ-RIEUX et collaborateurs (38). Selon WALLGREEN, elle s'étendrait de moins de deux ans à plus de dix ans; cet auteur pense toutefois que les allergies de longue durée sont dues à des réinfections subcliniques (90).

Citons encore les résultats d'HEIMBECK. En 1953, sur soixante-sept personnes vaccinées en 1927 par injection sous-cutanée, cinquante-huit sont encore positives à la cuti-réaction. Parmi

elles, onze ont certainement été victimes d'une surinfection sans que celle-ci ne se manifeste cliniquement.

En moyenne, l'allergie après vaccination au BCG dure donc quelques années.

IV) PROPRIÉTÉS IMMUNISANTES DU BCG

Elles furent expérimentalement prouvées la première fois par CALMETTE, sur de jeunes génisses inoculées au BCG par voie intra-veineuse.

L'injection intra-veineuse de bacilles tuberculeux virulents à ces animaux, ainsi qu'à un témoin du même âge non vacciné, provoqua chez ce dernier une granulie massive, alors que tous les animaux vaccinés, bien portants, sacrifiés de un à dix-huit mois plus tard, furent trouvés indemnes de tuberculose.

CALMETTE attribuait une grande importance au rôle de l'imprégnation lymphatique : « Nous croyons pouvoir affirmer », écrivait-il, « que l'état de prémunition ou de résistance aux réinfections bacillaires est déterminé, non par l'existence d'une ou plusieurs lésions tuberculeuses latentes ou occultes, puisque celles-ci ne sont nullement nécessaires, mais par la symbiose de cellules lymphatiques avec quelques bacilles, naturellement devenus ou artificiellement rendus inoffensifs ».

De nombreuses expériences ont montré, depuis lors, que l'état d'immunité semble bien lié à la persistance dans l'organisme de quelques bacilles CALMETTE-GUÉRIN (ou de bacilles virulents) et que la protection disparaît peu après la disparition de ces bacilles.

Quel est le mécanisme de la prémunition ?

Nous savons que l'état d'immunité se traduit chez le cobaye par la lyse partielle et le retard de dissémination des bacilles de réinfection, mais nous ignorons le mécanisme précis qui entre en jeu.

L'effet bactériostatique du vaccin fut mis en évidence par les expériences de SUTER : Des monocytes provenant de cobayes ou de lapins normaux sont infectés avec des bacilles tuberculeux, puis cultivés in vitro. On voit alors une abondante multiplication des bacilles dans le protoplasme de ces cellules ; au contraire, dans les monocytes de lapins et de cobayes vaccinés au BCG, la multiplication intra-cellulaire des bacilles est retardée, ou complètement inhibée ; ce fait est déjà perceptible après huit jours. D'autre part, STRÖM (92) au moyen d'isotopes, a démontré cette rétention in loco des bacilles de réinfection, dont la durée semble liée au degré d'immunité.

Expérimentalement, la période de prémunition concorde en général avec la période d'allergie, comme l'ont démontré NÈGRE et BRETEY. Il est évident qu'en clinique, la durée de l'immunité est beaucoup plus difficile à préciser (35).

Nous ne possédons aucun test pouvant mettre en évidence l'état de prémunition. Aussi avons-nous recours aux statistiques, pour juger de l'efficacité du BCG, en notant le délai d'apparition des manifestations tuberculeuses après vaccination. Mais encore, ceci n'est pas exact; comme le remarque WALLGREEN, « le développement d'une tuberculose chez l'enfant vacciné ne signifie pas que le BCG est sans effet, l'immunité conférée par le vaccin est seulement relative » (99).

D'après toutes les statistiques, l'immunité donnée par le BCG semble durer en moyenne quelques années et suivre le plus souvent parallèlement les manifestations d'allergie.

WALLGREEN en conclut qu'il faut voir dans les vaccinations de masse avant tout une protection contre les formes sévères de la première période.

Il manque encore, avouons-le, beaucoup de précisions dans ces notions d'immunité, et la conclusion de PESTEL en 1956 nous montre que depuis Calmette, elles n'ont guère évolué :

« La notion d'immunité envers la tuberculose se confond en pratique avec le fait que l'organisme possède la faculté de contenir des bacilles qu'il héberge dans une limite assez étroite, s'opposant à leur diffusion et vivant en équilibre avec eux. Cet équilibre est probablement entretenu par des réinfections ultérieures et il peut être perturbé par une infection massive. Nous ignorons si ce mécanisme se fait sous une influence humorale ou sous une influence tissulaire. La protection par le BCG est le résultat d'une primo-infection provoquée, dirigée, inoffensive.

Le Mantoux et le Pirquet sont les seuls témoins de la dispersion du BCG dans l'organisme. Mais il est imprécis de dire que la résistance s'établit avec l'apparition de l'allergie et qu'elle disparaît quand celle-ci s'efface ».

V) RAPPORTS ENTRE ALLERGIE ET IMMUNITÉ

Nous venons de voir que l'allergie et l'immunité sont souvent parallèles en pathologie tuberculeuse. Néanmoins, CALMETTE en avait déjà fait « deux états distincts, deux modes réactionnels dissociables aux réinoculations bacillaires; l'un se traduit par des manifestations locales de courte durée, inflammatoires ou nécrotiques, par des réactions focales et une réaction générale

qui peut aboutir à la mort en quelques heures ; l'autre est exprimé par la résistance croissante aux surinfections. »

Il fut démontré expérimentalement qu'une immunité certaine apparaît déjà avant l'allergie, et qu'elle peut persister après la disparition de celle-ci. On peut, d'autre part, réaliser artificiellement une dissociation entre allergie et immunité en désensibilisant l'animal par des injections successives de tuberculine (2). A un certain moment, la désensibilisation est complète, la réaction à la tuberculine est négative, en revanche, le retard de dissémination de l'infection reste le même ; c'est le cas de l'immunité pure sans allergie.

STRÖM a montré, lors de ses expériences, réalisées au moyen d'isotopes, que la rétention des bacilles de réinfection, proportionnelle au degré d'immunité, est plus marquée chez les sujets allergiques à la tuberculine que chez les anergiques ; mais en revanche, même chez ces derniers, elle est plus marquée que chez les non vaccinés (92).

Concluons donc en disant qu'en pratique, le plus souvent, l'immunité est maintenue aussi longtemps que le test à la tuberculine est positif ; mais il ne faut pas se baser sur lui d'une façon absolue pour affirmer la protection s'il est positif, ou l'infirmer s'il est négatif.

L'allergie peut être obtenue avec des injections de bacilles tuberculeux morts, de bacilles aviaires ou de bacilles paratuberculeux (2). Dans ce cas, l'hypersensibilité aux protéines microbiennes ne s'accompagne d'aucune immunité appréciable. La réaction ne signe qu'une allergie à une protéine étrangère.

Au contraire, l'immunité est liée à la viabilité des bacilles de vaccination, notion souvent démontrée depuis CALMETTE.

Citons, entre autres, les expériences que BLOCH et SEGAL ont pratiquées sur des souris, l'immunité chez ces animaux étant mesurée par la durée de survie après l'inoculation de BK virulents. Dans tous les cas, les vaccins viables se sont montrés supérieurs aux préparations contenant des bacilles tués. L'emploi de diverses intensités lumineuses pour inactiver complètement ou partiellement le BCG-étalon a donné un degré d'immunité directement proportionnel au nombre de cellules viables du vaccin.

VI) PROPAGATION ET SURVIE DU BCG DANS L'ORGANISME

D'après la plupart des travaux expérimentaux, on retrouve des bacilles vivants au lieu d'inoculation et dans l'organisme jusqu'au sixième ou septième mois après la vaccination.

La propagation du BCG dans l'organisme est très rapide.

STRÖM eut l'idée d'utiliser des éléments radio-actifs pour étudier cette propagation. Après une injection de bacilles Calmette-Guérin radio-actifs, il montra que ces bacilles sont rapidement fixés dans les ganglions lymphatiques locaux, puis dans la rate, les poumons, les reins et le foie.

Chez les sujets anergiques et les non vaccinés, on peut les suivre après quinze minutes déjà à environ dix centimètres au delà du premier relai ganglionnaire (93-91-92).

Après inoculation sous-cutanée plantaire d'un milligramme de BCG à des cobayes, on peut, après une heure déjà, trouver des bacilles dans les ganglions correspondants. Après quinze jours, on les décèle dans la rate, le foie, les poumons et les ganglions trachéobronchiques (7).

Chez les cobayes inoculés par scarification, l'histologie montre qu'une partie des bacilles sont entraînés par le courant lymphatique dès le premier jour; les autres germes se multiplient au point d'inoculation jusqu'au vingtième jour, puis leur nombre diminue progressivement (11).

Après scarification, GERNEZ-RIEUX et coll. retrouvent des bacilles dans la rate le onzième jour déjà. Ils constatent que les BCG restent vivants et cultivables de quarante à soixant-dix-neuf jours au point d'inoculation et dans les ganglions lymphatiques régionaux jusqu'au cent-soixante-quinzième jour (37).

BIRKHAUG et coll. ont montré que ces germes peuvent subsister plus de six mois au lieu d'inoculation et dans les ganglions lymphatiques lombaires, la rate, le foie, les poumons, sans pour autant produire des lésions tuberculeuses macroscopiques, excepté au point d'inoculation (5).

Même résultat chez des souris inoculées par voie intra-veineuse, où les bacilles sont retrouvés par cultures dans les poumons, la rate, le foie, du dixième au deux cent dix-neuvième jour (65).

On peut donc prétendre qu'expérimentalement le BCG a disparu de l'organisme au cours de la première année.

En clinique, de multiples exemples prouvent la présence du BCG au point d'inoculation et dans les ganglions lymphatiques correspondants plusieurs mois, parfois plusieurs années après la vaccination.

Ce sujet sera discuté dans un chapitre spécial, traitant des complications du BCG.

Citons pourtant, à ce propos, l'intéressante observation de LE MELLETIER : Un nourrisson, vacciné par scarification après cuti-

et intra-dermoréactions négatives, développa, deux semaines plus tard, un abcès au point d'inoculation et un deuxième abcès curieusement symétrique à l'autre bras. On découvrit alors que l'enfant avait été vacciné une première fois, trois mois auparavant, par une injection sous-cutanée, au lieu même où s'était formé par la suite le deuxième abcès. On peut en conclure qu'à cet endroit les bacilles étaient restés vivants. Dans le pus des deux abcès, on trouva en effet des bacilles Calmette-Guérin.

VII) ACTION DU BCG SUR L'ORGANISME.

RAPPEL DES MODES DE VACCINATION.

La vaccination au BCG, par voie cutanée, réalise dans toute sa netteté le chancre tuberculeux d'inoculation, avec son adénite satellite; c'est une image affaiblie de la primo-infection spontanée, virulente de la peau (36).

a) Lésion locale au point d'inoculation.

Après vaccination par injection intra-dermique. Cette méthode, introduite par WALLGREEN, est la plus utilisée à l'heure actuelle.

Rappelons que l'on injecte dans le derme de la région deltoïdienne ou de la cuisse, 0,10 cc d'une suspension vaccinale très exactement dosée (1/20^{me} ou 1/40^{me} mgr. suivant les préparations).

La petite papule traumatique due à l'injection disparaît après quelques heures. La lésion vaccinale n'apparaît qu'après une vingtaine de jours et se développe peu à peu, sous la forme d'un nodule dermique, atteignant, à la sixième semaine, six à huit millimètres de diamètre.

Dans 30 % des cas environ, ce nodule violacé persiste tel quel ou se recouvre d'une croûte, cachant une minime ulcération superficielle. Cette lésion disparaît après quelques semaines en laissant une minime dépression.

Le plus souvent, l'ulcération centrale est nettement visible, elle suinte légèrement et se cicatrise en deux à huit semaines.

On parle de forte réaction locale (UVSTEDT) lorsque l'induration dépasse dix millimètres de diamètre et s'ulcère en suppurant pendant plus de quatorze jours (97).

Après vaccination par scarification. Méthode de NÈGRE et BRETEY.

Les scarifications sont faites dans la région deltoïdienne, la cuisse ou la région lombaire, leur longueur totale varie suivant l'âge : vingt centimètres pour les adultes.

Les traces de scarification s'effacent après quelques jours, pour réapparaître trois à cinq semaines plus tard sous forme de cicatrices violacées, chéloïdiennes, qui persistent quelques semaines.

Expérimentalement, l'histologie de cette lésion locale après inoculation par scarification à des cobayes, montre, à partir du troisième jour, dans l'épaisseur du derme, des monocytes assez nombreux contenant des éléments microbiens soit isolés, soit le plus souvent en petits amas. Au cours de la deuxième semaine, la lésion augmente d'importance, grâce à l'apparition de nouveaux monocytes et surtout de très nombreuses cellules épithélioïdes. On note en outre la présence de petites cellules géantes contenant trois à cinq noyaux; l'infiltration lymphocytaire est importante. Les éléments bacillaires, intra-cellulaires, sont beaucoup plus nombreux qu'au moment de l'inoculation. Précisons que le nombre des bacilles diminue à partir du vingtième jour, mais que la lésion augmente jusqu'aux environs de la sixième semaine. Cette lésion est alors formée d'une grande majorité de cellules épithélioïdes ainsi que de cellules géantes typiques, pourtant moins nombreuses et plus petites que celles observées habituellement dans les lésions à bacilles tuberculeux virulents.

Dans certains cas, le centre de la lésion peut tendre vers l'abcédation, mais, le plus souvent, il n'y a pas à proprement parler de collection purulente.

A partir de la sixième semaine, la lésion s'atténue progressivement. Finalement, sous l'épiderme intact, on ne retrouve que quelques fibroblastes.

Chez certains animaux, la lésion évolue de façon plus accélérée et les réactions locales sont dans ce cas moins importantes. La multiplication des bacilles est alors plus discrète et les cellules épithélioïdes sont moins nombreuses, la guérison survient en trois à quatre semaines (11).

En clinique également, l'examen histologique de petits ulcères post-vaccinaux torpides excisés à tort par des chirurgiens trop pressés, a montré qu'il était impossible de distinguer les légères modifications cutanées dues au BCG, des tuberculoses de la peau dues au bacille de Koch virulent (102).

Il est donc probable qu'en clinique, aussi bien que dans l'expérimentation sur l'animal, le BCG provoque toujours au niveau de la peau une réaction spécifique, histologiquement analogue à une tuberculose cutanée.

Cette réaction est plus ou moins importante suivant la résistance de l'individu inoculé.

Nous reprendrons cette question à propos des complications locales du BCG.

b) Adénite régionale.

Elle est constante et reste le plus souvent asymptomatique.

Il existe probablement toujours une réaction tuberculeuse du ganglion régional. Ce fait a été prouvé par l'examen histologique de ganglions régionaux prélevés chez des enfants vaccinés et décédés de maladies intercurrentes (36). On retrouve au niveau de ces ganglions les mêmes lésions spécifiques, même si l'examen macroscopique s'est révélé négatif.

Un certain nombre d'adénites sont découvertes au cours des examens post-vaccinaux systématiques. Selon MANDE et coll. (69), il s'agit de 6 à 12 % des sujets examinés deux mois après la vaccination.

Ces adénopathies ne s'accompagnent d'aucun phénomène subjectif; elles sont indolores, peu volumineuses, de la taille d'une noisette en moyenne, et se résorbent spontanément après deux à quatre semaines; leur évolution est apyrétique; six mois après la vaccination, elles ont complètement disparu.

Lorsque les adénites sont douloureuses, purulentes ou fonctionnellement gênantes, on les qualifie de complications post-vaccinales, bien que, dans ce cas, il ne s'agisse que de l'exagération d'un phénomène couramment observé. Nous les étudierons donc dans le chapitre consacré aux complications.

c) Atteinte des différents organes.

CALMETTE, après avoir inoculé, par voie intra-veineuse, des doses importantes de BCG à des lapins, a montré que tous ces animaux présentaient une granulie pulmonaire, hépatique et splénique. L'apparition des follicules dans les poumons se produit après une dizaine de jours, dans le foie après sept jours et dans la rate après douze jours.

Cette granulie évolue dans tous les cas vers une guérison complète, elle n'aboutit jamais à une caséification et la guérison histologique est toujours obtenue en sept à dix mois.

De même, par inoculation sous-cutanée de doses massives de BCG à des cobayes, il apparaît sur le foie, la rate et les poumons de petits follicules tuberculeux qui guérissent spontanément et disparaissent après quelques semaines sans laisser de trace. Ces tubercules ne sont jamais réinoculables.

La clinique confirme ces résultats expérimentaux :

CAMAIN et ses collaborateurs ont pratiqué des ponctions-biopsies hépatiques chez soixante-quinze nourrissons vaccinés à la naissance par le BCG per os ou par scarification; ces ponctions ont été faites à différents moments au cours de la première année.

Ils ont observé, six semaines après la vaccination, l'apparition au niveau du foie de follicules analogues aux follicules tuberculeux. Ces follicules régressent et disparaissent à partir du cinquième ou sixième mois. Ces images d'inflammation spécifique n'évoluent jamais vers la caséification. Elles paraissent plus importantes et plus fréquentes après vaccination per os qu'après vaccination par scarification. A leur niveau, on n'a jamais retrouvé de bacilles acido-résistants. Ajoutons que l'état général de ces nourrissons est resté excellent.

Il est important de constater que chez l'homme comme chez le lapin, le foie a repris un aspect parfaitement normal à partir du sixième mois.

Les lésions hépatiques, spléniques et pulmonaires sont morphologiquement superposables chez l'homme et chez les animaux de laboratoire.

Chez les animaux inoculés expérimentalement, les bacilles Calmette Guérin ont été retrouvés dans les différents organes, tandis que chez l'homme, cette constatation n'a jamais pu être faite.

III. OBSERVATION PERSONNELLE

Le jeune B... François, âgé de quinze ans, entre à la Clinique Médicale le 21 février 1956.

Dans les antécédents on retrouve une tuberculose pulmonaire chez une grand'tante maternelle et une grand'tante paternelle.

L'enfant est assez chétif jusqu'à l'âge de dix ans, il présente les maladies d'enfance habituelles et les surmonte sans difficulté.

Depuis sa quatrième année il souffre de rhume des foins. Il n'a eu aucun contact tuberculeux connu.

En 1947, la réaction percutanée de Moro est négative; en 1950, le Volmerpatch est également négatif.

Les radiographies faites en 1947, en 1951 et en octobre 1955 sont normales.

Le 19 novembre 1955 l'enfant est soumis aux épreuves tuberculiques prévacinales, sous forme d'un timbre Pasteur et d'un BCG. S. test (test au BCG appliqué en scarification). Toutes deux sont négatives.

Le 30 novembre 1955, le jeune homme est vacciné au BCG appliqué par scarification (longueur totale : 19 centimètres) au niveau de la région rétro-trochantérienne gauche à l'aide d'un vaccin de l'Institut Pasteur (Emulsion 854).

Le 7 décembre, soit une semaine plus tard, débute un état fébrile qui subsiste pendant cinq jours, ne dépassant pas 38° et qui est accompagné de céphalées, de courbatures et d'asthénie.

Après quelques jours, seule l'asthénie persiste; le malade part pour la montagne où il fait du ski et se fatigue beaucoup.

Le 7 janvier, il constate l'apparition de trois petits ganglions axillaires droits, de la taille d'une noisette, douloureux d'emblée, et d'un ganglion inguinal gauche, de la taille d'une fève. Le malade est afébrile, mais toujours asthénique.

Le 23 janvier, on pratique les examens suivants : vitesse de sédimentation globulaire : 14/30; globules blancs : 10.800, avec une légère polynucléose; radioscopie pulmonaire : normale.

Le médecin de famille conseille un mois de repos à la montagne. Au cours de ce séjour, un des ganglions axillaires droits se tuméfie lentement, devient chaud, rouge puis fluctuant. Il est spontanément indolore et ne provoque de gêne que lors des mouvements du membre supérieur droit.

Ce ganglion axillaire est ponctionné le 18, puis le 21 février. On retire un pus épais, contenant à l'examen direct quelques bacilles acido et alcool-résistants (Laboratoire Cantonal de Bactériologie, Neuchâtel). Un cobaye, inoculé avec ce pus le 22 février 1956, a été sacrifié le 6 avril; le résultat aurait été positif. Nous n'avons malheureusement pas pu obtenir le protocole d'autopsie qui n'a pas été conservé par le laboratoire.

On note que le malade a perdu trois kilos et demi depuis le mois de décembre 1955.

Après un court traitement de streptomycine par voie générale (cinq injections de 1 gramme), il entre à la Clinique Médicale pour des examens plus approfondis.

A l'entrée, le malade est afébrile, en bon état de nutrition.

On palpe des microadénopathies latéro-cervicales droites et gauches. Le creux axillaire gauche contient deux ganglions de la taille d'un haricot, indolores, mobiles, durs.

Le creux axillaire droit est occupé par un ganglion de la taille d'un œuf de cane, rouge, à base indurée et fixé au plan sous-jacent, fluctuant en son centre. Les régions brachiale interne et pectorale droites sont légèrement infiltrées et sensibles à la pression.

On remarque, dans le pli inguinal droit, deux ganglions de la taille d'un haricot, fixés au plan profond, libres sous la peau, indolores.

Dans le pli inguinal gauche, on palpe un ganglion de la taille d'une amande, très légèrement fluctuant en son centre, fixé au plan profond, libre sous la peau, indolore.

Au pli du coude droit, on note une petite surélévation chéloidienne, brunâtre, au lieu où fut pratiqué le BCG. S. test.

Les scarifications de la vaccination ne montrent pas de modification. Notons à ce propos que, le 9 décembre déjà, le médecin avait constaté que les traces de scarification évoluaient tout à fait normalement.

Radioscopie : très discrète adénopathie hilare bilatérale.

Évolution et traitement.

L'adénopathie axillaire droite est ponctionnée à quatre reprises, le pus prélevé est remplacé chaque fois par 50 mgr. d'isoniazide.

Examen bactériologique : ni bacilles de Koch, ni autres germes à l'examen direct. Cultures stériles. Inoculations au cobaye faites à l'Hôpital Cantonal de Genève et à l'Institut d'Hygiène de l'Université de Zürich : chaque fois négatives.

Le matériel de ponction prélevé au niveau du ganglion inguinal gauche ne contient pas de micro-organismes et son examen histologique s'avère normal.

Sous l'influence du traitement par la streptomycine (1 gr. tous les deux jours, dose totale : 5 gr.) l'isoniazide (300 mgr. par jour, dose totale : 4,10 gr.) et les injections locales, on note l'amélioration de l'appétit, une diminution de l'asthénie, un gain de poids d'un kilogr. en neuf jours, une température plus stable. La vitesse de sédimentation n'est pas modifiée.

Le status local au creux axillaire droit s'est amélioré, l'infiltration des régions bicipitale et pectorale a disparu, la base de l'adénopathie est plus souple, mais le volume total du ganglion n'a pas changé.

Le malade quitte le service le 3 mars 1956.

Quelques jours plus tard, une fistulisation spontanée de l'adénopathie axillaire droite survient. Le traitement par la streptomycine et l'isoniazide est maintenu et renforcé par l'acide para-aminosalicylique (P. A. S.)

La vitesse de sédimentation, contrôlée en mai et septembre 1956, est normale; le poids est de 55,7 kgr. en septembre 1956.

Depuis lors, l'évolution est des plus favorable.

Notons que le vaccin utilisé n'est probablement pas en cause, les quatorze autres écoliers inoculés avec la même préparation n'ayant présenté aucun phénomène particulier.

Nous discuterons de notre cas dans le chapitre consacré aux adénopathies multiples.

VI. COMPLICATIONS DE LA VACCINATION AU BCG

I) COMPLICATIONS CUTANÉES ET OCULAIRES.

A) COMPLICATIONS CUTANÉES SPÉCIFIQUES.

a) *Lésion cutanée anormalement étendue ou anormalement persistante au lieu d'inoculation.*

C'est une complication peu importante du BCG car elle guérit toujours spontanément; son principal désagrément est surtout d'ordre psychologique.

Selon UVSTEDT (97), on parle de réaction forte lorsque l'infiltration locale dépasse 10 mm. de diamètre, ce qui se produit après vaccination intradermique dans le 1,2 à 3% des cas.

Les grandes ulcérations, dépassant largement 10 mm. de diamètre sont rares également; on en observe au cours du troisième mois après la vaccination, de 0,23 à 2%, et après six mois, ce taux est de 0 à 0,8%.

Il est à relever que dans ces cas, les complications ganglionnaires ne sont pas plus fréquentes que chez les sujets ayant réagi normalement à la vaccination.

En revanche, la lenteur de cicatrisation des petites ulcérations est moins rare. Apparues relativement tôt au cours du deuxième mois, la plupart d'entre elles guérissent en quelques semaines. Néanmoins, les ulcérations traînant pendant 3 ou 4 mois et plus, sont loin d'être exceptionnelles. Elles laissent souvent une cicatrice chéloïdienne. GJESSING cite trente trois cas cicatrisés entre cinquante quatre et deux cent soixante et un jours.

Suivant l'avis de la plupart des auteurs il faut considérer ces fortes réactions comme une évolution favorable. Pour KALKOFF (58) et GEHRELS, l'allergie et la protection seront d'autant plus grandes que la réaction locale sera plus forte. WESPI et UVSTEDT aboutissent aux mêmes constatations.

Cette réaction de la peau réaliserait une formation élevée d'endo et d'exotoxines, d'où l'importance pratique de ne pas hâter la guérison, soit par des tuberculostatiques, soit par une excision (10). Une simple thérapeutique de protection contre une

surinfection éventuelle (24) et une pommade cicatrisante suffisent (3). Les bains de soleil quotidiens sur le siège de l'ulcération sont recommandés (3).

Plusieurs facteurs interviennent pour modifier le développement normal de ces lésions post-vaccinales :

Une erreur de technique, cas le plus fréquent selon KALKOFF (57). L'inoculation de doses trop fortes ou d'un vaccin légèrement plus virulent. Les variations de la résistance cutanée, opinion de WESPI (102), confirmée par les études expérimentales de BRETEY (11). L'état allergique du sujet vacciné; ce cas est particulièrement intéressant et mérite une étude plus approfondie.

Vaccination des sujets allergiques ou préallergiques.

Un individu peut être vacciné par erreur en état d'allergie ou à la fin de la phase allergique.

L'inoculation de BCG provoque alors le phénomène décrit par Koch, dont les caractères essentiels sont :

La rapidité d'apparition de la réaction locale, le caractère nécrosant, la cicatrisation rapide de cette lésion, l'absence de réaction ganglionnaire satellite.

Chez le vacciné, le phénomène de Koch se traduit par l'apparition précoce, du premier au cinquième jour après la vaccination, d'une infiltration assez importante, parfois douloureuse, de la taille d'une noisette environ, au point d'inoculation (59); cette lésion se ramollit rapidement au centre, perfore, suppure pendant quelques jours et, en une semaine environ, se ferme sans laisser de cicatrice. Il n'y a pas d'adénite régionale. Par contre, la réaction générale est fréquente et s'accompagne parfois d'éléments éruptifs. Elle se traduit par l'accélération de la vitesse de sédimentation globulaire, une leucocytose modérée, une poussée fébrile, un léger amaigrissement et de l'anorexie. On a signalé en outre la possibilité de réactivation focale, comme celle que l'on peut observer parfois après une injection de tuberculine chez un allergique.

La réaction cutanée à la tuberculine est positive au moment du phénomène de Koch, et on note, de temps à autre, une reviviscence des tests tuberculiniques prévacinaux qui étaient demeurés négatifs auparavant.

En clinique, le véritable phénomène de Koch est rare; selon MANDE et coll. (69) il s'observe une fois sur dix mille. Le plus souvent, on assiste à une évolution rapide de la lésion locale, n'ayant pas la tendance nécrosante du phénomène de Koch et qui reproduit les divers types de l'évolution normale.

Elle débute du sixième au dixième jour et évolue vers l'ulcéra-

tion précoce. Elle se cicatrise lentement et se complique souvent d'une adénite régionale.

b) Lupus vulgaire après vaccination au BCG.

On trouve dans la littérature plusieurs descriptions de lésions post-vaccinales, peu étendues, dont l'aspect clinique reproduit exactement l'image d'un lupus vulgaire, et dont l'évolution se fait spontanément vers la guérison (SCHREUSS et DÖRNER, DE BRUYNE et coll.).

Selon MERKLEN, le développement de lupomes in situ, dans les traits mêmes de scarification au BCG, n'est qu'une simple modalité réactionnelle locale de la vaccination, sans gravité particulière, passant probablement souvent inaperçue : Cette opinion fut émise après la découverte fortuite chez deux jeunes gens, vaccinés trois mois auparavant, de lésions d'aspect lupique, exactement superposées aux traits de scarification, lésions qui, en moins de trois mois, évoluèrent spontanément vers la guérison.

KALKOFF, en 1950, affirme : « leur tendance à la régression spontanée placent ces lésions au côté des tuberculides » ; KRANTZ se rallie à cette opinion. Il faut distinguer, ajoute KALKOFF, les lupus vulgaires véritables dus au bacille tuberculeux pathogène pour le cobaye des lésions cutanées post-vaccinales, voisines de celles que l'on peut observer après une injection de tuberculine. Cliniquement et histologiquement, ces lésions peuvent être semblables, mais, dans les deux derniers cas, le pronostic est bon (58).

Malheureusement, depuis lors, la clinique a démenti à plusieurs reprises cette affirmation par trop optimiste de KALKOFF ; dans certains cas, les lésions post-vaccinales ont évolué en effet comme un véritable lupus, et parmi eux, l'étiologie vaccinale a pu être mise en évidence à quatre reprises.

Les études expérimentales sur l'animal ont montré, nous l'avons vu, que la lésion cutanée post-vaccinale était histologiquement tuberculeuse (11).

En clinique, les rares biopsies de petites ulcérations post-vaccinales confirment ce fait (88) ; dans le cas cité par WESPI, l'histologie était celle d'une « tuberculosis cutis colloquitiva ».

Selon MARCUSSEN, très souvent, la lésion cutanée produite par le BCG ne peut être distinguée cliniquement du tissu de granulation tuberculeux ou d'une « tuberculosis colloquitiva » (73-72). Or, on sait actuellement que le lupus vulgaire, produit par le bacille humain ou bovin, est précédé, dans le 30 % des cas, d'un tissu de granulation tuberculeux ou d'une « tuberculosis colloquitiva ». Le passage de ces lésions à la forme lupique peut survenir assez rapidement ou se manifester par contre très lentement, après

plusieurs années parfois. C'est exactement le cas de quelques-uns de nos malades dont la lésion ne fut soignée que plusieurs années après la vaccination.

Si donc cette lésion post-vaccinale, dans l'immense majorité des cas, évolue spontanément vers la guérison, sa transformation possible en lupus vulgaire, nettement démontrée par MARCUSSEN, ne nous surprendra pas.

Le mode de passage d'une « tuberculosis colloquitiva » en lupus vulgaire est inconnu; toutefois, la virulence très réduite des bacilles et le degré élevé d'allergie semblent jouer un rôle décisif.

Ces lupus post-vaccinaux ont les mêmes caractères cliniques et histologiques que les lupus vulgaires dus au BK humain ou bovin, la même tendance lentement extensive et lentement destructive.

Le traitement de ces deux affections doit être identique.

Pour illustrer ce qui vient d'être dit, rappelons brièvement les quatorze cas de lupus vulgaire survenus à la suite d'une vaccination au BCG que nous avons pu relever dans la littérature :

CAS N° 1. — LOMHOLT, 1945.

Garçon de 16 ans, vacciné en mars 1943 par injection intra-dermique dans la région deltoïdienne gauche.

Ulcération progressive au point d'inoculation.

Après six mois, plaque de lupus vulgaire de six centimètres sur sept centimètres. Guérison presque complète par application de pommade corrosive.

Récidive quelques mois plus tard; en avril 1944, constatation d'une grande plaque de lupus vulgaire occupant presque toute l'épaule gauche (clinique et histologie de lupus vulgaire).

Ni recherche bactériologique directe, ni inoculation animale.

CAS N° 2. — KALKOFF, 1950.

Jeune fille de 13 ans, vaccinée par injection intra-dermique à la cuisse en septembre 1948 après réactions de Moro et Mantoux négatives.

Présente cinq mois après la vaccination, au point d'inoculation, une lésion indurée, ovale, de trois centimètres sur un centimètre, violacée, montrant des lupomes caractéristiques à la vitro-pression. Aspect absolument typique du lupus vulgaire. Tendance lentement progressive. Guérison définitive de la lésion par excision.

Histologie : lupus vulgaire en voie de guérison, image semblable à celle d'un lupus après traitement par la vitamine D2 ou le thiosemicarbazone. Aucune thérapeutique n'avait pourtant été prescrite.

Bactériologie : aucun germe n'a pu être mis en évidence. Cobaye ni tuberculisé, ni allergisé.

CAS N° 3. — GILGE, 1952.

Jeune fille de 15 ans, vaccinée en 1946 (injection intra-dermique dans la région deltoïdienne droite).

Encore négative un an plus tard, est revaccinée au même endroit, avec la même technique.

Un mois après cette revaccination, développement d'un abcès au point d'inoculation suivi d'une lésion qui s'étend progressivement au cours des trois années suivantes.

Présente en 1950, à l'épaule droite, une infiltration rouge-brunâtre, nettement limitée, de cinq centimètres sur 4 centimètres avec des lupomes caractéristiques à la vitro-pression.

Histologie : lupus vulgaire.

Bactériologie : cultures et inoculation au cobaye négatives.

CAS N° 4. — MARCUSSEN, 1953.

Jeune fille de 17 ans, vaccinée par la méthode de Wallgreen, après cutiréaction négative (région deltoïdienne).

Apparition, deux semaines après la vaccination, d'une papule qui s'ulcère et évolue progressivement. Après deux ans, lésion de quarante centimètres carrés présentant l'aspect d'un lupus vulgaire typique.

Histologie : structure tuberculoïde.

Bactériologie : Bacille Calmette-Guérin.

Traitement : calciférol, streptomycine, acide paraaminosalicylique.

Encore sous traitement lors de la publication.

CAS N° 5.

Sera résumé plus loin avec les cas d'HORWITZ.

CAS N° 6. — MARCUSSEN, 1953.

Gargon de 16 ans, vacciné par injection intra-dermique à l'épaule gauche. Réaction au point d'inoculation à tendance lentement extensive. Après trois ans, large lésion de 100 centimètres carrés cliniquement lupique.

Histologie : structure tuberculoïde.

Bactériologie : bacilles acido-résistants dont la virulence n'est pas déterminée.

Traitement : calciférol. Guérison en sept mois.

On note que la mère du malade était atteinte, au moment de la vaccination, d'un lupus vulgaire évoluant depuis vingt ans et que, deux ans plus tard, elle fut hospitalisée pour infiltrat pulmonaire (jamais de BK au tubage gastrique).

CAS N° 7. — ODEGAARD, 1954.

Homme de 56 ans, revacciné par scarification dans la région deltoïdienne. Première vaccination faite trois ans plus tôt à la même place, par piqûres multiples.

Développement progressif, en deux ans, d'une lésion cliniquement et histologiquement lupique de cinq centimètres sur trois centimètres et demi.

Bactériologie : Bacille de Calmette-Guérin.

CAS N° 8. — DAVIES, 1955.

Jeune fille de 18 ans vaccinée après deux réactions de Mantoux négatives, par injection intra-dermique à la cuisse.

Onze mois plus tard, autour du point d'inoculation, lésion de six centimètres sur trois centimètres d'aspect clinique typiquement lupique.

Sans examens approfondis, court traitement d'isoniazide et d'acide paraaminosalicylique local.

Biopsie : Histologie de lupus vulgaire, mais cultures négatives. Guérison après un deuxième traitement d'isoniazide.

CAS N° 9. — IMERSLUND et coll., 1954.

Nourrisson de deux mois vacciné en décembre 1950 par injection intra-dermique au bras.

Apparition au cours de la septième semaine d'une petite ulcération locale, stationnaire pendant sept mois. A ce moment, rougeole bénigne. Immédiatement après, extension de l'ulcère et adénite axillaire satellite.

Hospitalisé en février 1952 pour état fébrile, lupus vulgaire au point d'inoculation de cinq centimètres sur dix centimètres et paquet de ganglions axillaires.

Traitement : streptomycine puis calciférol.

En décembre 1952, apparition de plusieurs foyers osseux : métatarse droit, huitième côte, troisième et cinquième vertèbres lombaires. Bon état général.

Nouveau traitement de streptomycine, acide paraaminosalicylique, isoniazide.

En février 1954, guérison complète; toutefois, persistance de quelques nodules de lupus en voie de disparition à la périphérie de la lésion. Toujours sous traitement d'isoniazide.

Histologie : Lésion cutanée : lupus vulgaire. Foyer métatarsien : inflammation chronique spécifique.

Bactériologie : cultures à partir du lupus et des foyers osseux : bacille Calmette-Guérin.

CAS N° 10. — HOVDUNG et coll., 1956.

Femme de 46 ans, vaccinée en janvier 1950, après réaction de Pirquet négative; par la méthode de Rosenthal (piqûres multiples) à l'épaule gauche. Apparition d'une lésion lentement extensive. Examinée seulement deux ans après la vaccination : constatation (en 1952) d'une lésion occupant toute l'épaule gauche, diagnostic clinique : lupus vulgaire.

Histologie : lupus vulgaire.

Culture et inoculation négatives.

Traitement : streptomycine, acide paraaminosalicylique et isoniazide.

Sous le titre de « vaccination au BCG suivie de phénomène de Koch et de lupus vulgaire », HORWITZ a publié quatre cas en 1955.

1) Il s'agit du cas de MARCUSSEN (Cas n° 5) :

Jeune fille de 15 ans déjà vaccinée trois fois à 8, 10 et 14 ans. Resta toujours anergique. Revaccinée une quatrième fois à 15 ans (1952) après réaction de Mantoux à 10 TU négative.

Quelques jours après la vaccination, fatiguée, fébrile, apparition immédiate d'un nodule au point d'inoculation, rapide ulcération et apparition simultanée d'adénopathies axillaires gauches. Examinée dix semaines plus tard, on constate : une plaque de lupus vulgaire de trois centimètres et demi de diamètre et un paquet de ganglions fistulisés dans l'aisselle gauche.

Traitement : isoniazide. Transformation chéloïdienne du lupus en six mois et guérison des adénites.

Cicatrices des trois premières vaccinations très visibles, chéloïdiennes.

Bactériologie : à partir de la peau : cultures et inoculations négatives.
à partir de la fistule ganglionnaire : Bacille Calmette-Guérin.

Histologie : Lupus vulgaire.

2) *CAS N° 11. — HORWITZ, 1955.*

Jeune fille de 16 ans déjà vaccinée à 14 ans.

Revaccinée en juin 1952 après réaction de Mantoux à 10 TU négative.

Huit jours après la vaccination, petit ulcère local et adénite axillaire régionale; état fébrile, asthénie importante.

En décembre 1952, lupus vulgaire typique au point d'inoculation, de trente millimètres sur vingt-et-un millimètres et adénopathie axillaire gauche, de la taille d'un œuf de pigeon.

Cicatrice de la première vaccination très visible.

Traitement : isoniazide. Guérison en deux ans.

Histologie : lupus vulgaire.

Bactériologie : Culture à partir de la biopsie : bacilles acido-résistants; la détermination du type n'a pas été faite. Pas d'inoculation à l'animal.

3) CAS N° 12. — HORWITZ, 1955.

Jeune femme de 29 ans vaccinée en 1944, puis à nouveau en 1949. Après cette deuxième vaccination la cuti-réaction devient positive et le reste jusqu'en 1953. En mars 1953, après une réaction de Mantoux à 10 TU négative, est revaccinée une troisième fois, à côté de la cicatrice d'une vaccination antérieure. Quelques heures plus tard, poussée fébrile, asthénie intense; réaction inflammatoire locale importante avec ulcération centrale, environ cinq jours après la vaccination.

Cicatrice de la vaccination antérieure rouge et suppurante et, peu après, apparition d'adénopathies axillaires gauches. Evolution progressive de la lésion locale et, trois mois après la vaccination, plaque de lupus vulgaire typique de trois centimètres et demi de diamètre.

Adénite régionale de la grosseur d'un pois.

Histologie : Lupus vulgaire.

Bactériologie : Culture à partir de la suppuration locale : bacille Calmette-Guérin.

Inoculation au cobaye négative.

Malade non suivie ultérieurement.

4) CAS N° 13. — HORWITZ, 1955.

Jeune femme de 24 ans. De 1937 à 1945, lors d'examens scolaires de routine, reste toujours anergique. N'a plus subi d'examen jusqu'en 1954, réaction de Mantoux alors négative à 10 TU, mais calcifications hilaires à la radiographie. Malgré cela, vaccination en mai 1954 suivie, vingt-quatre heures plus tard, d'une pustule locale entourée d'un important œdème inflammatoire. Une semaine après la vaccination, large ulcère local et adénopathies axillaires gauches. Pas de symptômes généraux. Cinq semaines après la vaccination, infiltration de quatre sur cinq centimètres avec une profonde ulcération centrale. Trois adénopathies axillaires gauches, mobiles et indolores. Quatre mois plus tard, lésion de sept sur cinq centimètres : lupus vulgaire typique.

Histologie : lupus vulgaire.

Bactériologie : culture de tissu négative, pas d'inoculation à l'animal.

CAS N° 14. — J. MARIE et coll., 1955.

L'étiologie de ce cas de lupus vulgaire n'étant pas certaine, nous ne le ferons pas entrer dans le cadre des complications post-vaccinales; nous donnons toutefois le résumé de cette publication fort intéressante :

Un nourrisson de quatre mois et demi, en contact avec une mère atteinte de tuberculose évolutive, est vacciné par scarification au bras gauche après un délai de séparation insuffisant. Les suites immédiates de la vaccination prouvent, par la précocité de la réaction locale et de l'adénite régionale, que l'enfant fut vacciné en période antéallergique.

La lésion locale continue à évoluer lentement et l'adénite axillaire fistulise sept mois après la vaccination.

On applique alors un court traitement de streptomycine.

Après une période de deux ans et demi, apparition de polyadénopathies : adénopathie sous-maxillaire gauche, abcédée, récidivante (pus examiné une seule fois : staphylocoques, bacille de Koch non recherché). Adénopathie inguinale gauche abcédée.

A l'âge de quatre ans et demi, hospitalisation pour état fébrile, dénutrition. On constate, le long des traits de scarification, des lésions de lupus vulgaire avec des lupomes caractéristiques et les cicatrices des anciennes adénopathies.

Histologie : lésion cutanée : lupus vulgaire. Ganglions axillaires, tuberculose avec caséification.

Bactériologie : Peau : cultures et inoculations négatives. Ganglions : quelques bacilles acido-résistants dont les cultures et les inoculations sont négatives.

Dans ce cas, il est impossible de déterminer si la lésion post-vaccinale est due au bacille Calmette-Guérin ou au BK virulent; les inoculations animales sont négatives, il est vrai mais on a signalé des cas de lupus vulgaire dus au BK humain à virulence très faible dont l'inoculation animale restait négative.

Si dans ce cas le bacille Calmette-Guérin n'est pas directement responsable de la lésion cutané, il a néanmoins joué un rôle nettement favorisant. Les expériences sur l'animal ont, en effet, montré que le BK virulent se localise avec prédilection sur la plaie vaccinale.

Discussion.

Trois faits particuliers qui à la lecture de ces résumés frappent l'attention, méritent d'être relevés.

1) A l'exception de deux observations, tous les cas ont été rapportés dans les pays nordiques (Scandinavie, Danemark et Pays-Bas).

Ces deux cas exceptionnels proviennent l'un d'Allemagne et l'autre d'Angleterre. Il est toutefois intéressant et important de relever que ces deux malades ont, eux aussi, été vaccinés avec un vaccin danois.

Deux facteurs peuvent expliquer cette répartition géographique : d'une part l'utilisation du vaccin danois dont la virulence est légèrement plus élevée que celle des autres vaccins; d'autre part, le climat des pays nordiques, qui peut-être joue un rôle favorisant.

2) L'Age des sujets :

Tous ces malades sont des adolescents ou des adultes, à l'exception d'un nourrisson; ce dernier cas est particulier puisque l'influence de la rougeole est évidente.

Il est difficile de découvrir la cause de cette prédominance; on est en droit de se demander si ces malades ne possédaient pas une allergie latente, insuffisante pour répondre aux épreuves tuberculiniques, mais suffisante pour provoquer une lésion locale plus importante qu'à l'ordinaire.

3) La fréquence des cas de revaccination et l'importance de l'état allergique des sujets.

Parmi ces treize publications de lupus vulgaire après vaccination, on compte cinq cas de revaccination (deuxième, troisième et quatrième vaccinations) et un cas de vaccination chez un sujet ayant fait une primo-infection antérieure. Or, il est connu qu'un faible pourcentage seulement des sujets vaccinés (2 à 5 %) se soumettent à une ou plusieurs vaccinations ultérieures; l'importance de la revaccination est indéniable, puisqu'on la retrouve dans la moitié des cas environ.

La première vaccination a créé un état allergique latent; selon HORWITZ (52), lors de réinfection d'un sujet allergique, la tendance au développement d'une inflammation chronique est d'autant plus grande que la virulence des bacilles est plus faible. Cette condition est parfaitement réalisée par la vaccination au BCG.

La revaccination est surtout dangereuse lorsqu'elle est pratiquée à la même place que la première vaccination. Le terrain est alors particulièrement propice au développement de la lésion tuberculeuse.

Cette influence favorable du terrain tuberculinisé est bien démontrée par BOLGERT et coll. Ces auteurs ont publié en effet des cas de tuberculisation de cuti-réactions, due au bacille de Koch humain, il est vrai. Nul doute que sur un terrain préparé par une première vaccination, un phénomène semblable peut également se produire avec le BCG, bacille de virulence atténuée.

Ajoutons que parmi ces treize cas :

trois ont été guéris par l'isoniazide;

un par excision;

un par un traitement de calciférol;

un par un traitement combiné : streptomycine, isoniazide, finsenthérapie;

quatre sont encore sous traitement lors de la publication et ont bien répondu aux antibiotiques (streptomycine, acide paraaminosalicylique et isoniazide).

L'évolution est inconnue dans deux cas.

Nous avons classé ces treize cas de lupus vulgaire secondaires à une vaccination au BCG en trois groupes :

Groupe I : comprend les quatre cas dus avec certitude au BCG.

Groupe II : comprend les cinq cas dans lesquels la culture et l'inoculation au cobaye sont négatives.

Groupe III : comprend un cas sans culture ni inoculation; un cas à culture négative faite après cure d'isoniazide; deux cas où l'on trouve des bacilles acido-résistants à l'examen direct, mais dont le type n'a pas été déterminé.

Peut-on, sans preuve bactériologique absolue, attribuer au BCG les neuf cas de lupus vulgaire mentionnés dans les groupes II et III ?

Dans les cas du groupe II, les cultures et les inoculations négatives rendent très improbable la nature virulente du bacille

en cause; ce n'est pas une preuve absolue, il est vrai, puisque le lupus vulgaire peut être dû à une souche de bacilles de Koch humains ou bovins dont la virulence est très atténuée. Toutefois, l'évolution clinique après la vaccination est si nette que l'étiologie post-vaccinale ne semble pas pouvoir être mise en doute.

L'évolution clinique, malgré l'absence d'examen bactériologiques suffisants, rend, elle aussi, des plus probables l'origine vaccinale des complications survenues dans le groupe III.

En résumé, nous savons aujourd'hui que la lésion cutanée post-vaccinale peut prendre tous les caractères cliniques et histologiques du véritable lupus vulgaire; quatre cas certains sont décrits dans la littérature. Très objectivement, nous pensons pouvoir y ajouter les neuf autres cas où le point de départ vaccinal, malgré l'absence de preuves bactériologiques absolues, est très net.

Divers facteurs favorisent certainement la transformation des lésions post-vaccinales en un véritable lupus vulgaire; leur étude nous incite à tirer les conclusions pratiques suivantes :

Afin d'éviter la plupart de ces complications cutanées, il est recommandé de ne pas procéder à des vaccinations successives, surtout si elles sont pratiquées au même endroit, d'entreprendre des épreuves tuberculiques prévacinales poussées et d'exiger une radioscopie afin de déceler un état allergique latent; d'imposer un isolement suffisamment prolongé en cas de contamination possible, de surveiller toute réaction locale anormalement persistante, et enfin d'insister sur le danger possible d'une rougeole dans les suites vaccinales.

c) *Tuberculose verruqueuse.*

Nous n'avons trouvé dans la littérature qu'un seul cas de tuberculose verruqueuse, faisant suite à une vaccination par le BCG (HALBERT, en 1953).

Il s'agissait d'un garçon de 14 ans, présentant à l'épaule une lésion de tuberculose verruqueuse large de 10 sur 8 centimètres. L'enfant avait été vacciné cinq ans auparavant et la lésion s'était développée depuis lors.

La guérison s'est produite au bout de huit mois, à l'aide du traitement préconisé par Charpy.

d) *Abcès local au point d'inoculation.*

Ces abcès doivent être distingués des ulcérations post-vaccinales banales, qui ne donnent en général qu'une suppuration minime.

Ils sont très rares : 5 % chez les nourrissons, 0,4 % chez les adultes; ils peuvent évoluer comme de véritables abcès froids, mais guérissent spontanément (86, 54).

Ils sont dus le plus souvent à une erreur de technique et sont habituellement secondaires à une injection faite dans le tissu sous-cutané.

La découverte dans le pus de ces abcès de bacilles Calmette-Guérin est constante.

L'adénite satellite macroscopique, par contre, n'est pas la règle.

B) COMPLICATIONS CUTANÉES ALLERGIQUES

Fugaces, elles guérissent en quelques jours à quelques semaines (70). Elles ne laissent aucune cicatrice.

Ces complications se rencontrent dans deux conditions bien différentes :

1) Chez les sujets vierges de tuberculose, elles apparaissent du vingtième au quarantième jour environ, au moment où s'installe l'allergie. Parfois elles sont un peu plus tardives. Elles peuvent survenir spontanément ou être consécutives à une épreuve tuberculinique; elles ne s'accompagnent pas de phénomènes généraux.

2) Chez les sujets vaccinés en période antéallergique (69) elles se produisent au cours de la première semaine, en même temps que la réaction générale. Elles sont tantôt localisées autour de la lésion vaccinale, tantôt généralisées avec une nette prédominance des lésions autour du point d'injection. Elles peuvent, elles aussi, apparaître spontanément ou se manifester après une épreuve tuberculinique.

Dans les deux cas, leur aspect peut être multiple (12-26-49-57-70-101) :

Elles peuvent apparaître sous forme d'un *érythème noueux*, c'est le cas le plus fréquent. Jusqu'en 1949, UVSTEDT en relevait, dans la littérature, soixante-dix cas après vaccination au BCG. Le BCG réalisant une primo-infection atténuée, l'apparition consécutive de cette affection n'a rien d'étonnant. KOSTIC-YOKSIC (59) en signale douze cas parmi trente mille vaccinés, dont cinq concernant des sujets vaccinés en période antéallergique ou allergique.

Elles peuvent se manifester sous forme d'une *éruption papuleuse se rapprochant des tuberculides*.

DE BRUYNE et coll. retrouvent chez cinq enfants une complication particulière, identique dans tous les cas. Trois mois après la vaccination, les auteurs observent chez ces enfants une éruption de papules jaunes-brunâtres, brillantes, fermes, de la dimension d'une tête d'épingle ou d'une lentille, sans apparition de nécrose centrale. Il émet l'hypothèse de tuberculides, mais les biopsies font défaut. L'état général de ces malades est bon et l'éruption disparaît en quelques mois, sans laisser de cicatrice.

SCHREUSS et DÖRNER signalent eux aussi l'apparition de tuberculides au cours du troisième mois suivant la vaccination.

WEHNERT note un cas de tuberculides lichénoïdes, localisées autour du point d'inoculation qui, par la suite, s'étendent à la face et au tronc.

Ces manifestations allergiques peuvent encore prendre la forme d'une *dermatose bulleuse* : LANGER publie un cas de dermatose toxiallergique, survenant quatre semaines après la vaccination et dont l'évolution est celle d'une *dermatite herpétiforme*.

MONCORPS décrit plusieurs observations de *dermatoses bulleuses et érythématosquameuses* après BCG; ces cas sont particulièrement fréquents chez des enfants présentant une diathèse exsudative. Ils sont en général rebelles et leur durée, malgré tout traitement, est de deux mois environ. Ces dermatoses semblent dues à une diminution de résistance du malade vis-à-vis du staphylocoque.

Citons encore, chez un enfant vacciné en période préallergique, l'apparition d'une dermatose ayant l'allure et l'évolution d'un *exanthème multiforme* (26).

On a signalé encore un cas de *granulome annulaire* (49), des *érythèmes morbilliformes*, des *éruptions maculeuses ou papuleuses*, ou à type de *dermo-hypodermite nodulaire* entourant le point d'inoculation.

Selon MANDE et coll. (70-69), la proportion générale de ces accidents est de un pour dix mille vaccinés.

C.) COMPLICATIONS OCULAIRES.

On a signalé des manifestations allergiques oculaires après vaccination au BCG.

Celles-ci sont avant tout des cas d'*iritis*, d'*iridocyclite chronique*, de *choroïdite*, de *kérato-conjonctivite phlycténulaire*, de *chorio-rétinite maculaire exsudative*.

Elles ont été décrites par FRANDSEN, HOEL, CHAVANNE et coll.

Dans aucun des cas, la preuve formelle de la relation directe avec le BCG n'a pu être faite; cette étiologie semble toutefois très probable.

II. COMPLICATIONS GANGLIONNAIRES.

A.) ADÉNOPATHIES RÉGIONALES.

La vaccination au BCG réalise une primo-infection atténuée et provoque toujours une adénite satellite; le plus souvent cependant, la réaction ganglionnaire passe inaperçue. Elle devient une véritable complication lorsqu'elle est fonctionnellement gênante, douloureuse ou abcédée.

Les différentes techniques de vaccination ne modifient pas ses caractères cliniques.

Ces adénites apparaissent le plus souvent au cours du deuxième ou du troisième mois, alors que la lésion vaccinale est déjà cicatrisée. Elles peuvent également accompagner cette dernière lorsqu'elle est précoce ou bien se manifester plus tardivement après huit ou dix mois; une apparition plus tardive encore est exceptionnelle et, dans ce cas, l'adénite est en général unique.

On distingue deux types cliniques d'adénopathie :

I.) La forme non suppurée.

II.) La forme suppurée.

I.) *La forme non suppurée :*

Cette adénite atteint habituellement le volume d'une petite noix; elle est fonctionnellement gênante, mais indolore, mobile, ferme et ne s'accompagne pas de périadénite.

L'état général n'est pas touché, il n'y a pas de poussée fébrile et la petite masse disparaît en quelques mois.

Lorsqu'elle évolue vers la forme suppurée, l'intervalle séparant l'apparition de l'adénite de l'abcédation est extrêmement variable et se situe entre un à quinze mois.

2.) *La forme suppurée.*

C'est la complication majeure de la vaccination transcutanée.

L'abcédation s'annonce par l'augmentation de volume du ganglion, son ramollissement, et par la teinte rouge violacée de la peau sus-jacente; ces caractéristiques correspondent à l'aspect

classique de l'adénite froide commune. L'évolution de cette adénopathie est cependant différente. Abandonnée à elle-même l'adénite post-vaccinale perfore.

Le ganglion peut alors s'éliminer en totalité en laissant une large ulcération qui se cicatrise en quelques jours; ou bien, il se forme une fistule qui entraîne une suppuration durant quelques jours ou quelques semaines. Toutefois, ces fistulations ne sont jamais aussi prolongées que dans l'adénite froide commune.

L'évolution de ces adénites suppurées est par conséquent bénigne.

Elles sont apyrétiques et n'ont aucun retentissement sur l'état général, à l'exception de celles survenant après vaccination de sujets allergiques. Dans des cas exceptionnels, on peut observer une poussée fébrile à type de primo-infection et, chez de très jeunes enfants, un léger stationnement de la courbe pondérale.

Dans le pus de ces adénites on trouve souvent des bacilles Calmette-Guérin; en revanche, les germes pyogènes de surinfection sont toujours absents.

Dans la règle, ces adénites s'accompagnent d'une forte allergie tuberculinique.

Les adénites régionales, suppurées ou non, sont en général axillaires lorsque la vaccination est faite dans la région deltoïdienne; elles sont parfois sus-claviculaires lorsqu'elle est pratiquée à la partie supérieure de cette région, mais elles peuvent également être sous-claviculaires ou cervicales. Elles atteignent exceptionnellement deux groupes ganglionnaires simultanément ou successivement et, dans ces cas, c'est l'atteinte d'un ganglion axillaire qui précède celle d'un ganglion sus-claviculaire.

Fréquence des adénites régionales.

Les statistiques diffèrent beaucoup quant à la fréquence de la *forme non suppurée*. Elles ne sont probablement pas toutes basées sur les mêmes critères.

Selon certains auteurs ces complications surviennent chez le 0,6% des sujets vaccinés (83), tandis que pour d'autres ce taux est de 0,5 à 1% (39). Il importe avant tout de savoir que les hypertrophies ganglionnaires, découvertes dans le 25% (GERNEZ-RIEUX et coll.) ou dans le 50% des cas (DELACHAUX) (24) à l'occasion d'examen systématiques, ne deviennent que très rarement des complications gênantes.

Les publications, concernant les *adénites régionales suppurées* sont par contre nombreuses.

Les statistiques d'Afrique diffèrent beaucoup des statistiques européennes. MANDE et coll. (69) lors de la campagne de vaccination en Afrique du Nord en observent chez le 2 à 3 % des sujets vaccinés. En Europe, elles semblent plus rares et ce taux n'est que de 1 à 4‰.

Certaines statistiques donnent des pourcentages plus bas encore :

KOSTIC-YOKSIC : 1 pour quinze mille (59).

GERNEZ-RIEUX et coll. : 0,7 pour mille (39).

Différents facteurs modifient de façon considérable la fréquence de ces adénites suppurées; parmi ceux-ci mentionnons :

L'âge du sujet, sa résistance individuelle, l'état allergique où préallergique dans lequel il se trouve, la concentration, la virulence ou la dose du vaccin utilisé.

Ces facteurs ont été particulièrement étudiés, dans le but d'améliorer les conditions de vaccination et par cela même, de réduire au minimum le nombre des complications.

1.) *Rôle de l'âge.*

Toutes les statistiques se rejoignent pour montrer la nette prépondérance des adénites abcédées pendant le jeune âge et surtout durant les deux premières années de la vie.

MÖLLER et LOVGREN donnent la statistique suivante :

Fréquence des adénites abcédées régionales huit mois après la vaccination :

1,6% dans le groupe de un à trois ans.

0,3% dans le groupe de quatre à six ans.

0% au-dessus de quatorze ans.

MANDE et coll., signalent qu'en Afrique du Nord, plus de 50 % des adénites abcédées ont été observées chez des enfants de moins de deux ans (69). A partir de la cinquième année, la diminution de cette complication est particulièrement frappante.

BIERING-SORENSEN note leur apparition dans le 3,4 % des 2.500 enfants vaccinés au-dessous d'un an.

2.) *Rôle de la résistance individuelle.*

La résistance individuelle à l'égard du BCG peut être diminuée soit par des maladies infectieuses(grippe, rougeole, coqueluche) soit par un état immunobiologique particulier.

Cette diminution de résistance est avant tout observée au cours des rougeoles, survenues dans les suites vaccinales ou peu avant la vaccination; les cas publiés à ce sujet ne sont pas rares (28 - 55 - 18). La rougeole peut favoriser le développement d'un lupus vulgaire au point d'inoculation, faciliter la genèse d'adénopathies

régionales ou d'adénopathies multiples et enfin, comme nous le verrons plus loin, contribuer à l'installation de lésions dues à une dissémination hémato-gène.

3.) *Rôle de l'état allergique ou préallergique du sujet vacciné.*

L'état allergique du sujet vacciné est un facteur très important dans l'apparition des complications ganglionnaires. Celles-ci s'accompagnent alors d'une poussée thermique, d'une altération de l'état général et parfois d'une réactivation focale. L'adénite elle-même ne se distingue pas, mise à part son apparition précoce, de l'adénite « bécé-gique » habituelle; elle peut être, elle aussi, simple ou suppurée.

Au cours des essais thérapeutiques de la tuberculose évolutive, par le BCG appliqué en scarification, GERNEZ-RIEUX (40) et ses collaborateurs ont montré la fréquence de ces adénites chez les allergiques. Les réactions ganglionnaires dans ces cas sont précoces et pour ainsi dire constantes. Après vingt quatre ou quarante-huit heures, les ganglions du territoire homolatéral sont hypertrophiés, douloureux, sans qu'il y ait de périadénite, il s'agit en général de ganglions axillaires, la scarification étant pratiquée dans la région deltoïdienne. Les ganglions situés dans l'aisselle opposée sont parfois intéressés eux-aussi; dans certains cas, les ganglions carotidiens et sous-maxillaires sont atteints plus tardivement, vers le dixième jour.

Chez quatre tuberculeux, COULAUD (16), par le même traitement provoque une adénopathie régionale suppurée dans tous les cas.

4.) *Rôle de la dose et de la virulence du vaccin.*

Certains auteurs comme MANDE (71), estiment que l'apparition plus fréquente des adénites chez les enfants en bas-âge, est due à l'injection d'une dose de vaccin proportionnellement trop élevée, puisqu'elle équivaut à celle injectée chez l'adulte.

Cette hypothèse paraît étayée par les observations de GULD et coll. qui vaccinent une série de nouveaux-nés en utilisant six doses différentes de vaccin. Ils observent après administration de la dose la plus forte un pourcentage très élevé d'adénites perforées ou non, atteignant 25%, tandis que la dose la plus faible n'en provoque que moins de 5%.

DE BRUYNE et coll. (12) affirment eux aussi que l'utilisation de doses plus faibles peut amener une sérieuse diminution du nombre des complications. En diminuant la dose de moitié, ils constatent que la proportion des adénites abcédées est abaissée

de vingt à un et tous les sujets, à l'exception d'un seul, sont allergisés.

En Suisse, DELACHAUX (23 - 24) s'est également occupé de ce problème et a insisté sur l'importance de ce facteur. Cet auteur réduit la dose de dix millions de germes à huit millions pour 0,1 centimètre cube, c'est-à-dire pour une vaccination (vaccin de l'institut sérothérapique et vaccinal suisse); il diminue ainsi considérablement le nombre des complications locales et ganglionnaires. Il note que l'allergisation est toutefois suffisante.

Dans d'autres travaux, certains auteurs notent que l'apparition des adénites régionales aussi bien que des lésions cutanées locales, est proportionnelle à la virulence du vaccin (24 - 1).

On sait que cette virulence est plus ou moins marquée selon la technique de culture.

5.) *Rôle de la technique et du lieu de la vaccination.*

Les adénites régionales sont communes aux diverses méthodes d'administration du BCG; en pratique, leur fréquence après scarification et injection intra-dermique est égale; elle varie en revanche suivant la longueur des scarifications. Ainsi que l'ont montré Nico et coll., les adénites sont plus fréquentes lorsque ces dernières sont longues. Ce fait est dû à la pénétration d'une dose plus importante de vaccin.

Ajoutons que les vaccinations faites à la cuisse ou à la hanche, provoquent plus fréquemment des adénopathies que celles pratiquées au bras (3).

6.) *Rôle des infections surajoutées.*

En Europe, ce rôle paraît très peu important et pour ainsi dire inexistant. En effet, les cultures de pus prélevé des adénopathies post-vaccinales, ne révèlent jamais de germes pyogènes surajoutés.

Cependant, dans les pays où les conditions hygiéniques sont moins bonnes, les surinfections sont probablement plus fréquentes.

Thérapeutique des adénites abcédées.

Des ponctions répétées, combinées à des injections locales de streptomycine sont préconisées par plusieurs auteurs (3 - 24 - 56). L'évacuation précoce du pus éviterait souvent la fistulisation (24).

L'excision chirurgicale n'est indiquée que pour des raisons esthétiques (3). Selon GAD, l'application locale d'acide paraaminosalicylique donne de bons résultats.

B.) ADÉNOPATHIES HILAIRES.

L'interprétation de ce type d'adénopathie est difficile. C'est la raison pour laquelle elle a donné lieu à de violentes controverses. Seuls des examens radioscopiques systématiques portant sur une assez longue période, pourraient apporter une solution précise. Mais ces investigations sont souvent impossibles.

Grâce à quelques auteurs, qui, depuis de nombreuses années, pratiquent la vaccination antituberculeuse, nous savons que la « bécégite thoracique » est rare.

D'après FOURESTIER, (31) cette dernière se rencontre dans 0,86% des cas vaccinés : l'image radiologique, semblable à l'image banale observée au cours de la primo-infection, en est la seule manifestation.

LE MELLETIER et coll. la qualifient également de très rare et très bénigne. Ces auteurs pensent que la plupart des manifestations ganglionnaires médiastinales faisant suite à la vaccination au BCG, sont dues à des affections non tuberculeuses, ou, chez des sujets vaccinés en période anté-allergique, secondaires à des primo-infections à bacille de Koch virulent.

WISLER et coll., lors de l'examen systématique de 54 enfants vaccinés dans un préventorium suisse, ne trouvent aucune modification hilare importante. De plus, comparant ces enfants à un groupe d'enfants témoins, ils ne constatent aucune différence dans la température moyenne de ces deux groupes, ni dans l'état général des enfants.

Sur 800 enfants vaccinés à l'hôpital Renée-Sabran, MOUNIÈS et coll. découvrent à la radioscopie systématique, quatorze manifestations hilaires dues avec certitude au BCG. Ce chiffre correspond à un taux de 1,7%.

Cette « bécégite » médiastinale bénigne survient en moyenne quarante jours après la vaccination.

Les adénopathies hilaires post-vaccinales qui s'accompagnent d'une poussée fébrile importante et d'une réaction générale sont presque toutes dues, soit à une réactivation d'une primo-infection ancienne, soit à une primo-infection réelle en voie d'évolution, chez un sujet ayant été vacciné en phase préallergique. Il est inutile d'insister sur l'importance des examens radioscopiques précédant la vaccination ainsi que sur le rôle prépondérant des tests tuberculiniques avant l'application du BCG.

Les adversaires du BCG. ont prétendu que les adénopathies hilaires post-vaccinales étaient souvent attribuées à tort à une primo-infection intercurrente et qu'elles étaient en réalité plus

fréquentes qu'on ne voulait le reconnaître. Les statistiques de GERNEZ-RIEUX et coll. infirment cette opinion (38).

Ces statistiques portent sur le nombre d'adénopathies hilaires post-vaccinales, sans discrimination étiologique.

Sur 6578 enfants d'âge scolaire vaccinés et suivis régulièrement pendant trois ans, l'auteur a observé sept images radiologiques de primo-infection contre quarante-sept dans un groupe témoin de 2130 enfants du même âge. Il s'agit donc d'un pour mille chez les vaccinés contre 21,5‰ chez les témoins.

Ces chiffres sont particulièrement démonstratifs, GERNEZ-RIEUX et coll. mentionnent en outre que deux des images médiastinales sont survenues chez des sujets vaccinés soumis à une contamination massive au moment de la vaccination.

Tous ces résultats attestent la rareté des adénopathies hilaires post-vaccinales ainsi que leur bénignité habituelle.

C.) ADÉNOPATHIES MULTIPLES.

Les quelques cas d'adénopathies multiples, que nous avons relevés dans la littérature concernent tous des adénites abcédées.

Cependant, l'atteinte des ganglions situés au-delà du relai régional peut se manifester également par une simple hypertrophie. Ces cas passent sans doute inaperçus, ou ne sont pas jugés dignes d'une publication.

CAS I. — TURPIN et coll., en 1954, publient un cas de « bécégite lymphoganglionnaire atypique de longue durée » (3 ans).

Il s'agit d'un garçon de trois ans hospitalisé deux mois après la vaccination pour rhino-pharyngite aigue fébrile. On constate dans la région lombaire six traits de scarification béants, œdématisés, impétiginisés, ainsi que des adénopathies inguinales et axillaires bilatérales, avec sur le trajet de la ligne axillaire gauche atteinte des relais intercostaux. La ponction d'un ganglion axillaire ramène un pus, donnant naissance, sur milieu de Löwenstein à une abondante colonie de BCG.

Histologie du ganglion : tuberculose.

Cobaye inoculé avec un fragment de biopsie : négatif.

Etat général peu altéré. Température entre 37 et 38°. Pas d'amaigrissement.

Accentuation des ombres hilaires. Réaction de Mantoux très positive.

Traitement : streptomycine par voie générale et dans l'abcès ganglionnaire

Résultats remarquables : guérison complète en un mois. Arrêt des antibiotiques.

Deux ans et demi plus tard, nouvelle hospitalisation pour adénopathies multiples : Dans la région inguinale droite, on trouve une adénite aigue, dure, mobile assez douloureuse, datant de quelques jours; dans la région baso-thoracique gauche, on constate une deuxième adénite avec atteinte des relais intercostaux identique à la première poussée.

Température entre 37 et 38°. Etat général satisfaisant.

Ponction des deux ganglions : pus contenant des bacilles acido-résistants à l'examen direct. Cultures et inoculations négatives.

Histologie : tuberculose.

Traitement : streptomycine par voie générale; guérison en six semaines.

Enfin, trois ans et demi après la vaccination, l'enfant fait à l'aîne gauche une nouvelle adénopathie suppurée ayant les mêmes caractères que les précédentes.

Bactériologie : Pus amicrobien. Cultures et cobayes négatifs.

Traitement : streptomycine locale. Guérison en un mois.

L'enfant, suivi ensuite jusqu'à l'âge de huit ans, a toujours été bien portant.

CAS II. — En 1955, Cross publie le cas d'une petite indienne américaine de trois ans, vaccinée par scarification dans la région lombaire, après deux radiographies pulmonaires et deux réactions de Mantoux négatives. Huit jours plus tard, la petite malade fait une rougeole bénigne.

Trois semaines après cette affection, l'enfant est fébrile et présente des adénopathies axillaires bilatérales ainsi qu'une tuméfaction au niveau de la sixième côte gauche. La rate est palpable.

Bientôt la tumeur costale et l'adénite axillaire gauche se ramollissent et perforent. Dans le pus de cette dernière lésion on retrouve du BCG. Le cobaye est négatif.

La réaction de Mantoux, faite deux mois après la vaccination est très positive. La radiographie pulmonaire est normale.

Trois mois après le début des complications, sans traitement antimicrobien, les scarifications lombaires ont disparu et les abcès sont fermés.

Les deux cas suivants seront cités sous toute réserve, car ils ne peuvent avec certitude être attribués au BCG.

a) Il s'agit d'un cas de J. MARIE et coll. que nous avons résumé à propos de l'apparition d'un lupus après vaccination.

Un nourrisson, vacciné à l'âge de quatre mois, lors de la découverte d'une tuberculose évolutive de la mère, présente par la suite des accidents multiples jusqu'à l'âge de quatre ans et demi : un lupus vulgaire au point d'inoculation et des polyadénopathies abcédées. La cutiréaction est fortement positive.

Cultures et inoculations au cobaye à partir de la peau : négatives.

Ganglions : quelques bacilles acido-résistants non identifiés, cultures et inoculations négatives.

On ne peut, dans ce cas, affirmer que le BCG est le seul responsable du lupus et des suppurations ganglionnaires. L'évolution simple de ces adénites le tarissement rapide du pus, sans fistulation traînante, parlent en faveur de l'étiologie bécégique; mais l'évolution de la lésion vaccinale prouve que l'enfant a été vacciné en période antéallergique. il y a donc eu préalablement une contamination maternelle et il est par conséquent difficile de déterminer avec certitude ce qui revient au B. K. virulent ou au BCG, dans les manifestations pathologiques présentées par ce petit malade.

b) En 1951, DESPIERRES et coll. publient le cas d'un nouveau-né vacciné le dixième jour par scarification au bras gauche.

L'enfant n'a pas eu de contact tuberculeux connu. Dix semaines plus tard, il présente des adénopathies multiples dans les régions cervicales des deux côtés, dans le creux sus-claviculaire gauche et même en plein masseter du même côté.

La réaction de Mantoux est très positive.

L'incision pratiquée permet de mettre en évidence un vaste décollement de toute la région cervicale gauche. Le pus, semblable à celui d'un abcès froid, ne montre aucun germe à l'examen direct ni aux cultures. Les inoculations au lapin et au cobaye sont négatives.

Après quelques jours l'enfant commence à maigrir, il a une température élevée, se cachectise peu à peu et meurt trois mois plus tard.

La thérapeutique utilisée chez ce malade n'est pas indiquée dans l'observation.

Nous ne pensons pas qu'il s'agisse dans ce cas d'une « bécégite », car aucun germe n'a pu être mis en évidence dans le pus prélevé.

Dans les foyers de suppuration importante que nous mentionnerons dans le chapitre consacré aux cas mortels, les bacilles Calmette-Guérin étaient innombrables.

En résumé, nous ne retiendrons ici que les deux cas où le BCG a pu être isolé. Nous y ajouterons le cas de notre malade, car nous sommes persuadés qu'il s'est bien agi d'une polyadénopathie bécégique.

L'affection présentée par François B... se rapproche des deux autres cas par sa symptomatologie : réaction fébrile peu importante avec conservation d'un bon état général, apparition d'une discrète adénopathie hilaire et enfin, évolution favorable.

Dans le cas de TURPIN, la longueur et la profondeur des scarifications font penser que la dose de BCG injectée a été trop forte et a ainsi soumis les ganglions lymphatiques régionaux à une trop grande surcharge.

Dans le cas de CROSS, la diminution de résistance momentanée, due à la rougeole, explique l'atteinte importante du système lymphatique.

Les remarques suivantes s'imposent concernant le cas de notre malade :

Les premières hypertrophies ganglionnaires sont apparues à la fois dans le creux axillaire droit et dans le pli inguinal gauche ; or, le test au BCG par scarification a été fait au pli du coude droit et la vaccination pratiquée dans la région rétro-trochantérienne gauche. Ces premières adénites étaient donc limitées aux relais régionaux.

Nous pensons que les bacilles introduits par le test ont provoqué une minime réaction de ganglions régionaux axillaires ; pendant les onze jours qui ont précédé la vaccination, un certain degré d'allergie, probablement plus marqué qu'à l'ordinaire, s'est développé chez un enfant particulièrement réceptif.

Cette allergie s'est manifestée par des phénomènes régionaux apparus une semaine après la vaccination, par la précocité de l'adénite inguinale, et par l'intensité des réactions ganglionnaires qui, par la suite, ont dépassé les simples relais régionaux.

Nous avons de la peine à admettre le réveil d'un ancien foyer tuberculeux, de même qu'une atteinte tuberculeuse récente ainsi que semble le montrer la première inoculation au cobaye.

En effet les épreuves tuberculiniques répétées à plusieurs reprises chez cet enfant ont toujours été négatives de même que les radiophotographies. Le BCG. S. test, très sensible, aurait dû révéler une atteinte tuberculeuse ancienne ou récente; de plus, cette dernière hypothèse est rendue très peu vraisemblable par l'absence, chez cet enfant, de toute manifestation pathologique récente.

La première inoculation au cobaye a été pratiquée peu avant l'hospitalisation; le résultat aurait été positif, mais nous n'avons pu obtenir du laboratoire aucun protocole d'autopsie au cobaye, sacrifié six semaines après l'inoculation.

Or, tous les examens pratiqués lors de l'hospitalisation et les inoculations au cobaye faites à Genève et à Zürich sont restés négatifs. Il est vrai que le malade avait reçu peu avant son hospitalisation cinq grammes de streptomycine par voie générale. Néanmoins, il subsiste un doute quant à la positivité de cette première inoculation au cobaye.

Etant donné la symptomatologie, et l'évolution clinique présentées par notre malade, nous sommes persuadés de l'étiologie « bécégique ».

III. COMPLICATIONS DUES A UNE DISSEMINATION HEMATOGENE

Elles paraissent très rares et les publications à leur sujet sont peu nombreuses.

IMERSLUND et coll., publient en 1954 le cas que nous avons décrit dans le chapitre consacré aux lupus.

Un nourrisson de deux mois, vacciné en décembre 1950, fait une petite ulcération locale, stationnaire pendant sept mois. A la suite d'une rougeole bénigne, l'ulcère grandit, se complique d'une adénite régionale, et en février 1952, l'enfant présente à l'endroit de la vaccination un lupus vulgaire de 20 cm² de surface et, du même côté, une grappe de ganglions axillaires.

La réaction de Mantoux est positive.

En décembre 1952 apparaissent divers foyers osseux : un foyer métatarsien, un foyer costal et deux foyers vertébraux, sans qu'il y ait formation d'abcès.

Traitement : streptomycine, isoniazide, acide paraaminosalicylique.

Guérison de tous les foyers osseux.

En février 1954, il ne reste du lupus que quelques nodules périphériques en voie de disparition; on continue le traitement à l'isoniazide.

Les cultures faites à partir de la peau et des lésions osseuses ont révélé du BCG.

D'autres cas, suggérant une dissémination hématogène sont rapportés par quelques auteurs : une gomme du dos du pied, dont l'évolution est favorable (3), une ostéite des coudes et de la jambe droite avec fistulation et présence de BCG dans les lésions (78), un abcès de la fesse gauche, dû certainement au BCG et survenu cinq mois après une vaccination au bras gauche, sans qu'il y ait retentissement sur l'état général (61).

Quelques cas nous ont probablement échappé, d'autres n'ont peut-être pas été publiés; on peut toutefois conclure que les complications dues à une dissémination hématogène du BCG sont très rares.

Dans tous les cas, par un traitement antibiotique bien mené, l'évolution a été favorable et les manifestations cliniques bénignes.

Le cas d'IMERSLUND, fait peut-être figure d'exception puisque sa durée a été plus prolongée que celle des autres, mais il s'est terminé favorablement.

Notons pour terminer que tous ces cas se sont accompagnés d'une allergie tuberculinique évidente.

IV. COMPLICATIONS MORTELLES DU BCG.

Dans la littérature, nous avons pu dénombrer quatre cas de complications mortelles survenant après une vaccination par le BCG.

Ces cas étant extrêmement rares, il nous a paru intéressant d'en donner ici un bref résumé :

1^{er} CAS : HOLLSTROM ET HARD 1953.

Il s'agit d'un nourrisson, vacciné quelques jours après la naissance. La vaccination a été pratiquée par injection intradermique à la cuisse gauche. Six mois plus tard, on constate une adénopathie inguinale gauche, indolore, qui se ramollit bientôt. Après l'incision, il subsiste un large ulcère suppurant; l'enfant maigrit et présente un état fébrile.

Il est hospitalisé à l'âge de neuf mois et l'on constate lors de cette hospitalisation un abcès ulcéré de 4 cm. sur 1,5, entouré d'une large zone infiltrée et situé dans la région inguinale gauche. Au point d'inoculation on note une infiltration de 14 mm. de diamètre. La vitesse de sédimentation globulaire est de 47, à la première heure, la réaction de Mantoux négative à 1%.

L'état général est mauvais, il existe une somnolence et le petit malade est subfébrile. Outre ces constatations, on découvre une réaction de Bordet-Wassermann et une réaction de Kahn positives, tandis que la réaction de Meinicke est négative. Le Bordet-Wassermann de la mère est négatif et on pense à de fausses réactions.

L'examen des divers systèmes est entièrement normal.

Biopsie de l'ulcère : Nombreuses cellules inflammatoires, lymphocytes, histiocytes, plasmocytes. Pas de tubercules, pas de cellules géantes, pas de caséification.

Bactériologie de l'ulcère : Nombreux bacilles acido-résistants. Cobaye négatif. Cultures sur milieu de Löwenstein et de Dubos : colonies de mêmes caractères que le BCG.

Traitement : L'acide paraaminosalicylique et la streptomycine restent sans effet.

D'autres adénopathies inguinales droites, axillaires, médiastinales apparaissent dont plusieurs s'accompagnent de nécrose et de fistulation.

L'examen histologique d'un ganglion axillaire non suppuré, prélevé cinq mois après les premières biopsies donne le résultat suivant : Dense agglomération de cellules épithélioïdes avec lymphocytes et petits foyers polynucéaires. Pas de tubercules, pas de cellules géantes, pas de caséification.

La tendance à la nécrose est très faible. On découvre beaucoup de bacilles acido-résistants dans les cellules épithélioïdes, ces germes ne sont pas pathogènes pour le cobaye.

L'enfant se cachectise progressivement, une température élevée d'allure septicémique survient et il meurt à l'âge de quinze mois.

Autopsie : Hypertrophie lymphoganglionnaire généralisée, partiellement avec nécrose caséuse et abcès disséminés dans presque tous les viscères.

Diagnostic anatomo-pathologique : Tuberculose miliaire.

Bactériologie : Toutes les cultures tirées des différents viscères furent identifiées comme étant du BCG et toutes les inoculations au cobaye sont demeurées négatives.

La négativité de la réaction de Mantoux à 1% ainsi que l'image histologique particulière dans laquelle les tubercules font défaut, prouvent que la réaction individuelle à l'égard du BCG était, dans ce cas, anormalement abaissée.

2^{me} CAS : MEYER 1954.

Il s'agit d'un garçon de sept ans, bien portant, vacciné en juin 1950, après une réaction de Moro négative. La vaccination a été pratiquée par injection intra-dermique, dans la région deltoïdienne gauche.

Vingt-neuf autres enfants, vaccinés le même jour, avec le même vaccin, ne font aucune complication.

Aucune tuberculose familiale, aucun contact tuberculeux connu.

Deux semaines après la vaccination, le petit malade se sent fatigué et présente un œdème de l'épaule gauche. Quatre semaines plus tard, survient une adénopathie axillaire gauche qui s'abcède rapidement. Tous les ganglions périphériques sont légèrement hypertrophiés. On incise l'adénopathie axillaire gauche qui fistulise pendant deux mois. Il existe des poussées fébriles périodiques et une asthénie prononcée.

Dès le mois de janvier 1951, l'état fébrile est persistant.

En mars 1951, l'enfant est hospitalisé.

On pratique un tubage gastrique qui révèle la présence de bacilles acido-résistants identifiés comme de type humain mais aucune inoculation animale n'est pratiquée. La radiographie pulmonaire est normale.

On pense à une surinfection et l'enfant est envoyé à la montagne pour une cure sanatoriale.

Peu après apparaissent de multiples adénopathies : cervicales gauches, préauriculaires, inguinales et épitrochléennes bilatérales qui sont abcédées.

Au début du séjour, la radiographie pulmonaire est normale, mais après quelques mois, on constate des ombres hilaires pathologiques.

Au tubage gastrique : présence de bacilles acido-résistants identifiés à nouveau comme de type humain. Pas d'inoculation animale.

Réaction de Mantoux faiblement positive à 100 T.U.

Incision d'un ganglion epitrochléen : pus dont les cultures donnent des bacilles identifiés comme des bacilles Calmette-Guérin.

JENSEN émet l'hypothèse que les deux premiers échantillons n'ont pas été suffisamment examinés. On sait en effet que la détermination du BCG demande des recherches plus poussées que celles qui furent entreprises dans ce cas. Un résultat identique est obtenu plus tard avec le pus des abcès ganglionnaires, l'urine, le suc gastrique et divers tissus, (treize cultures). Toutes les inoculations au cobaye pratiquées avec ces cultures ont été négatives. Pour cette raison, selon l'avis de JENSEN, l'idée d'une surinfection mixte doit être rejetée.

Malgré un traitement de streptomycine et d'acide paraaminosalicylique commencé en sanatorium, l'enfant continue à faire de nouveaux abcès ganglionnaires qui se fistulent et amènent de larges ulcères préauriculaires et cervicaux; en outre le foie et la rate sont hypertrophiés.

Une thérapeutique par l'isoniazide est instituée.

Bientôt on palpe des adénopathies abdominales, mais on ne trouve aucun signe de tuberculose viscérale ni osseuse. L'affection semble uniquement localisée au système lymphatique et ressemble à la forme de sérofulose sévère décrite autrefois.

Finalement, apparaissent des œdèmes, on observe des convulsions cliniques sans qu'il y ait de signes méningés. Et enfin, la radiographie thoracique révèle une infiltration pulmonaire bilatérale.

L'enfant meurt cachectique deux ans après la vaccination, en juin 1952.

Autopsie : Tuberculose atypique. Atteinte de tous les viscères et du système lymphatique.

Poumons : aux deux poumons, infiltration confluyente sans signes de tuberculose miliaire, ni de nécrose caséuse. Abcès du sommet gauche.

Histologie : Grosses cellules remplissant toutes les alvéoles. Pas de tubercules. Pas de bacilles, sauf au sommet gauche. Enorme agrandissement des ganglions hilaires dont le tissu est remplacé par une masse nécrotique.

Aorte et veine cave entourées par un énorme infiltrat nécrosé, probablement d'origine ganglionnaire.

Histologie : nécrose caséuse, mais très peu de tissu réactionnel, avec granulations. Nombreux bacilles acido-résistants dans le tissu nécrotique.

Grandes abcès rétropéritonéaux. Très nombreux ganglions mésentériques hypertrophiés.

Foie : macroscopiquement sans signes de tuberculose, de grandeur normale.

Rate : macroscopiquement sans signes de tuberculose, un peu élargie.

Reins : en surface, nombreuses infiltrations superficielles.

Bactériologie : cultures à partir du foie, de la rate, des poumons, des reins, des ganglions : bacilles de caractère et de virulence identiques au BCG.

A noter que les cinq premiers échantillons ont été étudiés avant le traitement par l'isoniazide.

Conclusions de l'auteur :

Le BCG introduit dans l'organisme peut produire une tuberculose fatale. Dans ce cas la relation entre le BCG et la maladie semble hors de doute. Il s'agit d'une tuberculose maligne très envahissante n'atteignant que le système lymphatique et s'accompagnant juste avant la mort d'une dissémination hémotogène.

3^{me} CAS : THRAP-MEYER 1954.

En juin 1948, après deux réactions de Pirquet négatives, un jeune homme de dix-neuf ans est vacciné au BCG par la méthode de piqûres multiples, au bras droit.

Il n'y a pas de tuberculose ni dans la famille, ni dans l'entourage. On note que depuis l'enfance, la vitesse de sédimentation globulaire a toujours été élevée, autour de 40 la première heure et ceci sans raison décelable.

Six semaines après la vaccination, la réaction de Pirquet est positive, elle se négative peu après.

Au cours du printemps 1949, apparaît une *adénite axillaire droite* suppurée qui est incisée, curettée et traitée par la pénicilline sans qu'un examen bactériologique préalable n'ait été pratiqué. Ce traitement amène néanmoins une guérison rapide.

En automne 1949, et en hiver 1949-1950, le malade se plaint d'une douleur dans le poignet droit, d'un œdème puis d'une douleur dans la hanche gauche; il maigrit. Ces symptômes, attribués à un rhumatisme, disparaissent progressivement.

En novembre 1950 apparaît un *abcès froid thoracique*, qui est ponctionné et dont le pus donne une culture ayant tous les caractères du BCG. Cet abcès perfore et donne naissance à une suppuration persistante. Peu après apparaît un *deuxième abcès thoracique* qui fistule également.

En février et mars 1951 on institue un traitement de streptomycine dont la dose totale atteint 25 grammes. Cette thérapeutique reste sans effet sur les abcès.

En juin 1951, le malade est hospitalisé pour méningite séreuse, abcès thoraciques tuberculeux et *infiltration pulmonaire* limitée à gauche.

On ne découvre pas de bacilles acido-résistants au tubage gastrique. Les signes méningés persistent six semaines et disparaissent par le repos et les ponctions lombaires, uniquement, sans qu'un traitement antibiotique ne soit entrepris.

Les cultures du liquide céphalo-rachidien sur milieu de Löwenstein sont négatives.

Nouvelle hospitalisation en septembre 1951, pour aggravation des abcès thoraciques.

On constate un infiltrat de la région sous-claviculaire du poumon gauche et des *foyers de destruction osseuse au niveau de la clavicule gauche* et de la *neuvième côte* du même côté. L'état général est satisfaisant.

Un traitement de streptomycine et d'acide paraaminosalicylique est institué. On pratique en outre la résection du foyer costal et de la lésion claviculaire gauche ainsi que le curettage des abcès froids thoraciques.

L'histologie de ces foyers montre une inflammation chronique, spécifique possible.

En décembre 1951 tous les foyers sont guéris et l'état général est bon.

En janvier 1952 les abcès thoraciques récidivent et il apparaît une adénite axillaire gauche.

Biopsie de l'adénite : Inflammation chronique avec bacilles acido-résistants. Tuberculose ?

Radiographie pulmonaire : Petite cavité parahilaire gauche.

Aggravation de l'état général.

En février 1952 on institue un nouveau traitement de streptomycine qui demeure sans effet, malgré un test de sensibilité in vitro positif.

En avril 1952, le malade fait une *pleurésie gauche*, ponctionnée à trois reprises; les cultures du liquide pleural sur milieu de Löwenstein montrent des bacilles acido-résistants encore sensibles à la streptomycine.

En mai 1952 apparaît un *foyer osseux vertébral* déterminant une paralysie spastique ainsi qu'un *foyer rotulien et trochantérien droit*.

Le foyer rotulien est cureté, on découvre des bacilles acido-résistants. L'histologie de ce foyer montre un tissu de granulation avec infiltration plutôt diffuse de lymphocytes, plasmocytes, macrophages, cellules géantes, mais il n'y a ni tubercules, ni nécroses.

Diagnostic : inflammation chronique.

De mai 1952 à juillet 1952, cure d'isoniazide.

Malgré ce traitement, l'état général se péjore, et en août 1953 apparaît un nouvel abcès paravertébral.

Le malade meurt cachectique en décembre 1953.

Bactériologie : Des 27 échantillons étudiés pendant l'évolution de la maladie, seize cultures ont donné des résultats positifs et ont montré un bacille ayant tous les caractères du BCG. Ces cultures ont été faites à partir du pus, des ganglions, des abcès costaux et paravertébraux, des expectorations, du liquide gastrique, pleural et de l'urine.

Chaque souche a été inoculée à deux ou quatre cobayes, aucun de ces animaux n'a fait une tuberculose progressive. La lésion locale ou l'adénite régionale observée a révélé une image semblable à celle produite chez l'animal par le BCG.

Après la mort, les examens bactériologiques pratiqués avec les souches provenant du poumon, de la colonne vertébrale et des ganglions ont donné des résultats identiques.

Autopsie :

Poumons : nodules gris-blancs dans les deux organes sans nécrose ni caséification; infiltration par endroits confluentes donnant un aspect bronchopneumonique.

Histologie : infiltration diffuse de cellules épithélioïdes, lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires dans les bronchioles et les alvéoles.

Pas de tubercules; nombreux bacilles acido-résistants.

Ganglions lymphatiques : hypertrophie ganglionnaire du hile, du mésentère, de la chaîne cervicale, sans nodules ni caséum.

Histologie : nombreux plasmocytes, légère augmentation des cellules réticulaires. Pas de tubercules.

Foie, pancréas, reins : macroscopiquement normaux.

Ulcération rectale et vésicale.

Colonne : destruction importante de la septième vertèbre cervicale à la huitième vertèbre thoracique avec important abcès paravertébral.

Rate : nodules gris-blancs, un peu différents des tubercules...

Conclusions de l'auteur :

Ce cas de tuberculose généralisée, développée après vaccination au BCG, doit être considéré comme une preuve de la non-résistance du patient; cet état s'est déjà manifesté durant l'enfance par de fréquentes maladies infectieuses et par une vitesse de sédimentation globulaire toujours accélérée.

Cent-vingt huit autres médecins norvégiens ont employé le même vaccin, sans qu'aucune complication n'ait été signalée.

D'autre part, le même flacon a été utilisé chez cinq enfants, sans incident.

Dans le cas présent l'auteur pense que c'est la réaction tissulaire locale qui fait défaut; en effet, l'augmentation des gammaglobulines et des plasmocytes est là pour prouver la forte tendance réactionnelle humorale, mais comme dans le cas précédent, l'absence presque complète de tubercules illustre de façon évidente la carence de la réaction tissulaire.

4^{me} CAS : FALKMER 1955.

Un nourrisson est vacciné à l'âge de quatre jours par injection intradermique à la cuisse gauche.

On note que les autres enfants vaccinés avec le même vaccin n'ont fait aucune complication. On ne signale aucun cas de tuberculose dans l'entourage du malade.

A l'âge de six mois, l'enfant présente des adénopathies inguinales gauches puis quatre semaines plus tard il tousse et est fébrile.

Un traitement de pénicilline amène une chute de la température, mais la toux persiste.

L'enfant maigrit, il est anorexique et dyspnéique; une hospitalisation est décidée.

On constate que le malade est déshydraté, maigre, rachitique; la dyspnée est nette et il existe une cyanose des extrémités.

On note au point de vaccination une infiltration de 3/1 cm., s'accompagnant d'une nécrose centrale; dans le pli inguinal gauche, on palpe trois ganglions durs dont chacun est de la taille d'une noisette. La réaction de Mantoux, faite pour la première fois, est négative à 0,1 et 1 mgr.

La radioscopie pulmonaire montre une large infiltration des deux bases et du lobe supérieur gauche.

Traitement : pénicilline, streptomycine puis terramycine qui restent sans effet sur les lésions pulmonaires. La dyspnée et la cyanose augmentent.

L'enfant meurt âgé de huit mois, quelques jours après l'entrée.

Autopsie :

A la cuisse gauche, au point de vaccination, ulcération d'un centimètre avec nécrose caséuse du tissu sous-cutané.

Histologie: tubercules typiques, nécrose caséuse. Très nombreux bacilles acido-résistants.

Poumons : élargis. Plèvre droite opaque, consistance ferme, couleur rouge-gris uniforme. Pas de zone caverneuse. Pas de caséification.

Histologie : atteinte de tout le parenchyme. Dans les alvéoles et les parois alvéolaires, lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires neutrophiles.

Aucun tubercule, ni foyer de nécrose caséuse.

Ce n'est qu'au niveau des sommets où les lésions révèlent des cellules géantes, que l'on découvre quelques bacilles acido-résistants.

Ganglions : hilaires macroscopiquement normaux. Inguinaux gauches, rétropéritonéaux et mésentériques élargis et agglomérés, fermes. Ni nécrose, ni calcification.

Histologie : image identique à celle du poumon : pas de tubercules ni de cellules géantes. Pas de nécrose caséuse.

Rate : un peu élargie.

Histologie : peu de lésions. Quelques nodules lymphatiques avec nécrose centrale. Pulpe rouge engorgée. Quelques tubercules épithélioïdes, mais ni cellules géantes, ni nécrose caséuse. Pas de bacilles acido-résistants.

Foie : apparence normale, sauf dans le lobe droit où se trouve un foyer blanchâtre de consistance molle.

Histologie de ce foyer : agglomération de lymphocytes, éosinophiles, neutrophiles plasmocytes, monocytes, cellules épithélioïdes. Pas de nécrose, rares bacilles acido-résistants.

Bactériologie :

Lieu d'inoculation : bacilles très nombreux.

Ganglions : bacilles très nombreux.

Poumons, rate et foie : bacilles rares.

Toutes les cultures à partir de ces organes ont montré que le germe était le BCG.

En résumé : relevons que dans les quatre cas mortels, provenant du Danemark, de la Norvège et de la Suède, le BCG a été trouvé dans le système lymphatique et dans les viscères.

Dans tous ces cas, il existe une importante hypertrophie lympho-ganglionnaire généralisée avec dissémination hémotogène terminale dans trois cas et précoce dans un cas.

Dans tous ces cas, il y a de façon identique une résistance aux antibiotiques, alors que les bacilles sont sensibles *in vitro* :

Acide paraaminosalicylique et streptomycine dans le premier cas.

Acide paraaminosalicylique, streptomycine et isoniazide dans le deuxième et le troisième cas. :

Streptomycine dans le quatrième cas.

Dans tous ces cas on note la même absence d'allergie à la tuberculine : la réaction de Mantoux est négative chez trois malades, faiblement positive chez le quatrième.

Dans tous ces cas l'histologie est semblable :

Soit dans le système lymphatique, soit dans les viscères, il y a absence constante ou presque constante de tubercules typiques et l'infiltration est plutôt du type inflammatoire chronique.

VAN DEINSE (22), commentant longuement ces différents facteurs, se refuse à admettre l'étiologie « bécégique » alléguant l'insuffisance des examens bactériologiques. Cet auteur propose plusieurs hypothèses : une affection virale favorisant la croissance du BCG, une affection par d'autres bactéries encore peu connues et enfin une affection primitive du système réticulo-endothélial.

Cependant, il faut le reconnaître, les examens bactériologiques dans chacun des quatre cas cités plus haut ont été très nombreux et les recherches bien orientées. Il nous apparaît donc peu objectif de douter de ces investigations.

Ces quatre cas mortels sont certainement dus au BCG, et dans aucun d'entre eux, l'absence de réaction de l'organisme ne peut être expliquée.

Le BCG lui-même ne peut pas être suspecté, puisque les autres sujets, vaccinés avec ces mêmes souches, n'ont pas présenté de complications et que les inoculations au cobaye ont toutes été négatives.

Il s'agit probablement d'une disposition particulière des sujets vaccinés, disposition caractérisée par un seuil de capacité réactionnelle très abaissée. L'histologie et les épreuves tuberculiniques négatives sont là pour le prouver, mais le mécanisme pathogénique de ces complications nous échappe pour l'instant.

VI. CONCLUSIONS

Le bacille Calmette-Guérin est un organisme vivant; sa virulence très atténuée permet à l'individu normal de se défendre contre lui en acquérant l'immunité antituberculeuse d'une durée approximativement fixée à quelques années.

L'expérience a prouvé que, jamais, la souche BCG ne pouvait reprendre sa virulence antérieure.

La réponse de l'organisme au BCG peut être plus ou moins violente; son intensité dépend de plusieurs facteurs : maladies infectieuses diminuant momentanément la résistance, âge, état allergique ou préallergique du sujet, doses et technique vaccinales, vaccinations successives.

Cette réponse se traduit par un complexe primaire plus ou moins important, presque toujours spontanément curable; la propagation du BCG dans l'organisme, actuellement certaine, ne se manifeste qu'exceptionnellement par une poussée fébrile et de l'asthénie.

Les quelques rares cas de lésions cutanées, ayant évolué comme un lupus vulgaire et les cas d'adénites régionales graves ont tous eu une évolution favorable. Ils ont bien répondu aux thérapeutiques actuelles.

Dans les quelques cas de complications ganglionnaires multiples et lors des lésions à distance dues à une dissémination hémotogène, l'état général fut également très peu atteint, l'évolution favorable et la réponse aux antibiotiques excellente.

Restent les quatre cas mortels chez lesquels l'étiologie « bécé-gique » ne peut être contestée.

La virulence du BCG n'est pas en cause, les examens de laboratoire l'ont bien montré. Il s'agit d'une disposition particulière des sujets vaccinés, caractérisée par un seuil de capacité réactionnelle très abaissé.

L'exposé des complications de la vaccination au BCG ne doit pas diminuer le crédit accordé à une méthode dont les statistiques ont prouvé l'indéniable utilité.

Nous devons, pour rester objectifs, envisager ces cas malheureux, face aux cent millions de vaccinations, pratiquées jusqu'en 1956, et face aux résultats obtenus.

Le BCG réduit de façon considérable la morbidité et la mortalité tuberculeuses. Son action s'avère surtout nette pour les tuberculoses de la phase primaire et du début de la phase secondaire.

La rareté des formes graves de tuberculose, telles que la méningite et la tuberculose miliaire, après vaccination, confère à cette méthode de protection une valeur incontestable, particulièrement utile pour les individus menacés dans leur milieu familial ou professionnel.

RESUME

La vaccination au BCG, par voie cutanée, réalise d'une façon atténuée, le chancre tuberculeux d'inoculation, avec son adénite satellite.

Le plus souvent, la lésion cutanée, minime, guérit spontanément en quelques semaines et l'adénite régionale reste asymptomatique.

La formation de follicules tuberculeux dans les différents organes est démontrée expérimentalement et cliniquement; ces follicules n'aboutissent jamais à une caséification; leur guérison histologique est obtenue en sept à dix mois. Alors que chez les animaux, les bacilles ont été retrouvés dans ces organes au cours de la première année, chez l'homme cette constatation n'a jamais pu être faite.

La lésion cutanée d'inoculation peut s'étendre anormalement ou se cicatriser très lentement, tout en restant spontanément curable; elle peut en outre, évoluer cliniquement et histologiquement comme un lupus vulgaire.

Treize cas de lupus vulgaire après vaccination au BCG sont publiés; l'étiologie « bécégique » est prouvée bactériologiquement chez quatre d'entre eux.

On peut voir également la formation d'un abcès local au point d'inoculation et exceptionnellement l'apparition d'une tuberculose verruqueuse.

Les complications ganglionnaires sont le plus souvent limitées au seul relai régional. Elles se traduisent par une simple hypertrophie fonctionnellement gênante ou par une adénite abcédée. Cette dernière forme est la complication majeure de la vaccination au BCG; son évolution est bénigne, sans retentissement sur l'état général et sa guérison souvent spontanée.

L'adénopathie hilaire post-vaccinale est très rare; l'image radiologique en est la seule manifestation.

Quelques cas de polyadénopathies sont signalés; nous y ajouterons celui de notre jeune malade. Ce jeune homme de quinze ans, présenta des adénopathies cervicales, axillaires et inguinales

bilatérales; deux d'entre elles furent abcédées. Grâce à une thérapeutique générale de streptomycine, d'acide paraaminosalicylique et d'isoniazide, ainsi que par des injections locales d'isoniazide, l'évolution fut favorable.

Les complications dues à une dissémination hématogène telles que foyers osseux, abcès à distance, gommès, sont très rarement rapportées. Elles guérissent par un traitement antibiotique bien mené.

Quatre cas de complications mortelles après vaccination au BCG sont signalés; il s'agit de deux nourrissons, d'un garçon de sept ans et d'un jeune homme de dix-neuf ans. La mort est survenue de huit mois à cinq ans après la vaccination.

Chez tous ces malades le BCG a été retrouvé dans le système lymphatique et les organes internes.

Tous ces cas sont caractérisés par une importante hypertrophie lympho-ganglionnaire généralisée avec dissémination hématogène.

L'histologie est identique dans tous les cas et montre un infiltrat de type inflammatoire chronique avec absence constante ou presque constante de tubercules typiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALBRECHTSEN F. : Complications following vaccination. *Ugeskr. Laeger* 115. 1017-1020. Juin 1953.
2. BARIETZ M. et BROCARD H. Le rôle de l'allergie et de l'immunité dans le développement de la tuberculose. *Rev. Tuberc. (Paris)* 14. 213-239. Mars-Avril 1950.
3. BAUMANN TH. : La vaccination par le BCG en Suisse. *Méd. et Hyg. (Genève)* 15. 253-255. Juin 1956.
4. BIERING-SORENSEN K. : Complications in BCG vaccination in enfants *Acta paediat. Upps.* 42. 387-388. Juillet 1953.
5. BIRKHAUG K., GLYNN D.M. et CLARK M.E. : Viability and dispersion of BCG inoculated subcutaneously in guinea-pigs. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 80. 64-66. Mai 1952.
6. BLOCH H. et SEGAL W. : Viability and multiplication of vaccines in immunization against tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.* 71. 228-248 Février 1955.
7. BOCQUET A. et BEQUIGNON R. : Sur la dispersion du BCG dans l'organisme du cobaye. *C. R. Soc. Biol.* 131. 578-581. Juin 1939.
8. BOE J. : Allergizing capacity of the various BCG vaccine. *Acta tuberc. scand.* 25. 1-7. Janvier 1951.
9. BOLGERT, DEPOIS et LE SOURD. : Transformation lupique d'une cuti-réaction tuberculinique. *Presse méd.* 58. 25. Janvier 1950.
10. BRAUN H. : Dermatologische Betrachtungen zur BCG Impfung. *Dtsch. Gesundheitswes.* 10. 16-22. Janvier 1955.
11. BRETEY J. : Les modifications anatomo-pathologiques provoquées par le BCG au niveau des scarifications cutanées. *Ann. Inst. Pasteur Paris* 68. 452-462. Sept.-Oct. 1942.
12. DE BRUYNE J. I., VAN CREVELD S., PRAKKEN J. R. et STOPPELMANN M. : Papular tuberculids after vaccination. *Acta dermat.-venereol. (Stockh)* 33. 385-390. Mai 1953.
13. CALMETTE A. : L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux. Masson (Paris) 3^{me} édit. 1928.
14. CAMAIN R., SENECAI J. et COUTURIER P. Images de primo-infection au BCG observées par ponctions-biopsies hépatiques. *Bull. Acad. nat. Med.* 140. 249-258. Mars-Avril 1956.
15. CHAVANNE H. et ROUGIER J. : Choroïdite séreuse d'un œil. Choroïdite maculaire exsudative de l'autre après vaccination par le BCG. *Bull. Soc. Ophtal. Paris* 5. 436-439. Juin 1954.
16. COULAUD E. : Adénopathies suppurées produites par application de BK morts ou de BCG sur scarifications cutanées. *Rev. Tuberc. (Paris)* 11. 340-343. Mars 1947.

17. COURCOUX, DURET, CHOUBRAC et LE MENAGER. : Vaccination par le BCG dans une école d'assistantes sociales. *Rev. Tuberc. (Paris)* 15. 1083-1086. Décembre 1951.
18. CROSS D. F. : BCG vaccination and measles. *Am. Rev. Tuberc.* 72. 228-230. Août 1955.
19. DAHLSTROM G. et DIFS H. : The efficacy of BCG vaccination. *Acta tuberc. scand. (suppl. 27)* 25. 1-133. Janv.-Févr. 1951.
20. DAVIES D. : Lupus vulgaris after vaccination with BCG. *Tubercle (London)* 36. 179-181. Juin 1955.
21. VAN DEINSE F. : Technique d'entretien de la souche BCG et de la préparation du vaccin BCG. *Bulletin du BCG.* 6. 229-233. Janv.-Fév. 1956.
22. VAN DEINSE F. : Quelques réflexions au sujet de quatre décès dus apparemment à la vaccination BCG. *Rev. Tuberc. (Paris)* 20. 44-50. Janv. Févr. 1956.
23. DELACHAUX A. et JAQUIER P. : Réactions vaccinales et maladies tuberculeuses observées après inoculation de BCG. *Schweiz. Z. Tuberk.* 9. 203-214. Mai 1952.
24. DELACHAUX A. : A propos du BCG. *Praxis* 12. 263-265. Mars 1956.
25. DASSONVILLE R. : Recherche de l'allergie tuberculinique par BCG-réaction intradermique. *Bull. Acad. nat. Méd.* 139. 238-240. Avril 1955.
26. DEMMLER W. et NOBIS L. : Allergisches Exanthem nach BCG Impfung. *Z. Haut u. GeschlKr.* 9. 199-202. Mars 1950.
27. DESPIERRES G., VIALIER J. et SABOT J. : Le BCG chez le nourrisson d'après une statistique de 650 vaccinés. Facteurs des incidents et des variations allergiques. *Rev. Tuberc. (Paris)* 15. 451-454. Mars 1951.
28. ENGELBRETH-HOLM J. et ESKELUND V. : Deux cas d'abcès tuberculeux après vaccination. *Ugeskr. Laeger.* 114. 1251-1252. Sept. 1952.
29. FALKMER S., LIND A. et PLOMAN L. : Fatal tuberculosis from BCG vaccination. *Acta paediatr. Upps.* 44. 219-236. Mai 1955.
30. FOURESTIER M. et BLACQUE-BELAIR A. : La tuberculose à Montreuil de 1948 à 1953 après 7.668 primo-vaccinations au BCG. *S. Sem. Méd. profess. Paris* 30. 597-609. Juillet 1954.
31. FOURESTIER M., BIDERMAN M. et ETTEDGUI S. : A propos de rares manifestations ganglio-pulmonaires après vaccination par le BCG. *S. Presse méd.* 59. 443-444. Avril 1951.
32. FRANDSEN E. : Eye lesions suspect of tuberculosis in vaccinated patients. *Acta ophthalm.* 31. 305-319. Oct. 1954.
33. FRANDSEN E. : Ocular lesions following immunization. *Nord. Med.* 44. 1307-1309. Août 1950.
35. GAISFORD W. et GRIFFITHS M. : Immunity to tuberculosis in infancy. *Tubercle (London)* 35. 7-14. Janvier 1954.
36. GEHRELS P. E. : Zur Entwicklung von Hauttuberkulosen durch BCG. *Z. Haut u. GeschlKr.* 20. 228-237. Avril 1956.
37. GERNEZ-RIEUX G., SEVIN A. et VERSCHOOTE G. : Survie dans la peau et propagation dans l'organisme du BCG administré par scarification au cobaye. *Ann. Inst. Pasteur Lille* 3. 103-114. Mars-Avril 1950.
38. GERNEZ-RIEUX C., GERVOIS M., TACQUET A. et LEBEURRE R. : Résultats éloignés de 15.000 vaccinations par BCG en scarification de 1947 à 1951. *Rev. Hyg. Med. sociale (Paris)* 3. 205-227. mars 1955.

39. GERNEZ-RIEUX C., GERVOIS M., RAMON C. et TACQUET A. : 15.000 vaccinations antituberculeuses par le BCG effectuées depuis 1947 par scarification chez des écoliers de 6 à 14 ans. *Rev. Tuberc. (Paris)* 15. 1154-1169. Décembre 1951.
40. GERNEZ-RIEUX C., BRETON, HOUCKE, MERAU et SEVIN : Réactions cliniques, hématologiques, sérologiques et histologiques observées chez des tuberculeux à la suite de scarifications cutanées au BCG. *Rev. Tuberc. (Paris)* 11. 727-733. Juin 1947.
41. GILGE O. : Inoculation lupus after BCG vaccination. *Acta dermatovenereol. (Stockh.)* 32. 51-55. Janvier 1952.
42. GJESSING H. : Complications following vaccination. *Nord. Med.* 49. 284-286. Février 1953.
43. GULD J., MAGNUS K., TOLDERLUND K., BIERING-SORENSEN K. et EDWARDS P. Q. : Suppurative lymphadenitis following intradermal BCG vaccination of the newborn. *Brit. M. J.* 2. 1048-1054. Octobre 1955.
44. HALBERG V. : Verrucous tuberculosis of skin at site of vaccination cured with calciferol (Vit. D₂). *Ugeskr. Laeger* 115. 1032-1033. Juin 1953.
45. HAUDUROY P. : Pathogénie du bacille BCG pour le hamster. *Rev. belge Path.* 21. 11-16. Septembre 1951.
46. HAUDUROY P. et ROSSET W. : BCG et hamster. *Rev. Tuberc. (Paris)* 15. 1071-1073. Décembre 1951.
47. HAUDUROY P. et ROSSET W. : « Bécégite » et hamster. *Presse méd.* 60. 981. Juin 1952.
48. HEIMBECK J. : Sur la vaccination BCG et spécialement sur la durée de l'allergie du BCG. *Rev. Hyg. Méd. sociale (Paris)* 2 5-10. Janvier 1954.
49. HELLERSTRÖM S. : Case of granuloma annulare following BCG vaccination. *Acta dermatovenereol. (Stockh.)* 31. 478. Avril 1951.
50. HOEL J. Iritis after tuberculin-test. *Nord. Med.* 52. 1310-1311. Sept. 1954.
51. HOLLSTRÖM E. et HARD S. : A fatality from BCG vaccination. *Acta dermatovenereol. (Stockh.)* 33. 159-160. Janvier-Février 1953.
52. HORWITZ O. : BCG vaccination complicated by Koch's phenomenon and lupus vulgaris. *Acta tuberc. scand.* 30. 259-270. Mars-Avril 1955.
53. HOVDUNG G. et WETTELAND P. : Lupus vulgaris. *Nord. Med.* 56. 948-950. Juillet 1956.
54. HERRENSCHMIDT J. L. : Abscès froid développé au point de scarification lors d'une vaccination au BCG. *Rev. Tuberc. (Paris)* 12. 236-237. Mars-Avril 1948.
55. IMERSLUND O. et JONSEN I. : Lupus vulgaris and multiple bone lesions caused by BCG. *Acta tuberc. scand.* 30. 116-123. Janvier-Février 1954.
56. IRVINE K. : BCG vaccination. *Practitioner* 174. 504-505. Avril 1955.
57. KALKOFF K. W. : Hauterscheinungen nach BCG Impfung. *Tuberkulosearzt* 5. 416-421. Juillet 1951.
58. KALKOFF K. W. : Lupus vulgaris oder lupusähnliche Reaktion nach BCG Hautarzt 1. 366-368. Août 1950.
59. KOSTIC-YOKSIC S. H. : Sur les suites de la vaccination au BCG. *Arch. franç. Pédiat.* 8. 245-254. Mars 1951.
60. KRANTZ W., cité par KALKOFF K. W. : Hautarzt 1. 366-368. Août 1950.
61. LAMY M., JAMMET M.-L., AUSSANAIRE M. et CARAMANIAN M. : Abscès froid de la fesse chez un enfant vacciné par le BCG. Considérations étiologiques et pathogéniques. *Arch. franç. Pédiat.* 11. 177-179. Janvier 1954.

62. LANGER E. : Hauterscheinungen nach Impfung mit BCG (Aussprache). *Hautarzt* 2. 43. Janvier 1951.
63. LE MELLETIER J. et CASSAR H. : Les manifestations pulmonaires et ganglionnaires médiastinales pathologiques chez les vaccinés par le BCG. *Sem. Hôp. Paris*. 27. 344-351. Janvier 1951.
64. LE MELLETIER J. : Petits abcès cutanés après revaccination par le BCG au siège d'une scarification récente et d'une injection sous-cutanée antérieure. *Rev. Tuberc. (Paris)* 12. 235-236. Mars-Avril 1948.
65. LEVADITI C., VAISMAN A. et LEVY P. : Durée de la persistance du BCG dans le poumon, la rate et le foie des souris contaminées par voie intra-veineuse. *C. R. Soc. biol.* 143. 359-360. Mars 1949.
66. LOMHOLT S. : Lupus vulgaris developed with reaction to a Calmette vaccination. *Acta tuberc. scand.* 20. 136-138. Mars-Avril 1945.
67. LOTTE A. et POUSSIER J. : Enquête sur 8768 vaccinations par le BCG effectuées dans la région parisienne. *Rev. Tuberc. (Paris)* 15. 1120-1150. Décembre 1951.
68. LOTTE A. : Durée de l'allergie et de l'immunité. *Bull. Off. int. Hyg. publ. (Paris)* 38. 1015-1020. Octobre 1946.
69. MANDE R., GAUD G., HOUEL G., BOMPARD E., BARREAU P. et GOUJON J. : Incidents et accidents observés après la vaccination au BCG. *Sem. Hôp. Paris*. 29. 648-658. Février 1953.
70. MANDE R., MOZZICONACCI P., HUET A., ROBIN J. et SAINT-ONGE G. : Sur un nouveau type de réaction cutanée allergique dans les suites immédiates d'une vaccination par le BCG. *Arch. franç. Pédiat.* 12. 94-102. Février 1955.
71. MANDE R. : Etat actuel de la vaccination par le BCG. *Concours méd.* 77. 3695-3702. Octobre 1955.
72. MARCUSSEN P. V. : Lupus vulgaris after BCG vaccination. *Ugeskr. Laeger*. 115. 1027-1032. Juin 1953.
73. MARCUSSEN P. V. : Lupus vulgaris following vaccination. *Brit. J. Derm.* 66. 121-128. Avril 1954.
74. MARIE J., MANDE R., ELIACHAR E., HEBERT S., ROY-DAUBAN M. et de GENNES J. L. : Lupus tuberculeux et BCG. Lupus développé sur l'emplacement des scarifications de BCG chez un enfant vacciné en période antéallergique. *Sem. Hôp. Paris*. 31. 269-281. Janvier 1955.
75. MERKLEN F. P. : Deux cas de lupomes après BCG. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.* 62. 39-41. Janvier-Février 1955.
76. MERKLEN F. P. : Deux cas de lupomes après BCG. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.* 62. 331-333. Mai-Juin 1955.
77. MEYER J. A. : Fatal case of tuberculosis produced by BCG. *Am. Rev. Tuberc.* 70. 402-414. Septembre 1954.
78. MIMOUNI J. : Notre expérience de trois années de vaccination BCG.S. au centre de l'O. P. H. S. de Constantine. *Algérie méd.* 55. 1138-1147. Octobre 1951.
79. MOLLER A. V. et LOVGREN A. : Complications and reactions after mass-vaccinations 1950-1952, illustrated after examination in too districts. *Ugeskr. Laeger*. 115. 1013-1016. Juin 1953.
80. MONCORPS C. : Hauterscheinungen nach Impfung mit BCG. *Hautarzt* 2. 43. Janvier 1951.

81. MOUNIER-KUHN et IMBERT : Manifestations ganglio-bronchiques au cours de la vaccination par le BCG. Constatations endoscopiques. Rev. Tuberc. (Paris). 15. 1105-1111. Décembre 1951.
82. NEGRE L. et BRETEY J. : Etude expérimentale sur le bacille Calmette-Guérin. Presse méd. 56. 407-408. Juin 1948.
83. NICO J. F., LOUSTEAU L. et CHARTEZ M. : *La prémunition par le BCG des écoliers de la ville de Courbevoie*. Rev. Tuberc. (Paris) 15. 1078-1082. Décembre 1951.
84. ODEGAARD K. : Lupus vulgaris caused by BCG vaccination. Nord. Med. 51. 278-279. Février 1954.
85. OEDING P. et HESSELBERG I. : Generalized BCG infection in man. Bacteriological investigations. Acta tuberc. scand. 29. 180-187. Mars 1954.
86. ÖSTERS R. : Complications after BCG immunization observed in tuberculosis dispensaries of Randers County. Ugeskr. Laeger, 112. 1146-1148. Août 1950.
87. PESTEL M. : Réflexions sur la notion d'immunité en matière de tuberculose humaine. Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris. 72. 31-49. Janvier-Février 1956.
88. PUNTIGAM F. et BERGER K. : Zu Art und Form des BCG Hautläsion. Schweiz. med. Wschr. 83. 559-560. Juin 1953.
89. ROSENTHAL J. R., LESLIE E. I. et LOEWINSON E. : In all age groups methods and results of strickly controlled study. J. Am. Ass. 136. 73-99. Janvier 1948.
90. SCHREUSS H. I. et DÖRNER W. : Hautläsionen nach BCG Impfung. Medizinische 2. 986-991. Août 1953.
91. STRÖM L. : Expériences concernant l'immunité antituberculeuse effectuées à l'aide du BCG radio-actif. Sem. Hôp. Paris. 32. 1414-1415. Avril 1956.
92. STRÖM L. : A study of the cutaneous absorption of BCG vaccine labelled with radio-active phosphate in subjects with or without immunity. Acta tuberc. scand. 31. 141-161. Février 1955.
93. STRÖM L. et WIDSTRÖM G. : Quelques expériences concernant l'immunité antituberculeuse effectuées à l'aide de bacilles radio-actifs. Acta paediat. Upps. 40. 213-216. Mai 1951.
94. SUTER E. : Multiplication of tubercle bacilli within mononuclear phagocytes in tissue cultures derived from normal animals and animals vaccinated with BCG. J. Exp. M. 97. 235-245. Février 1953.
95. THRAP-MEYER H. : Generalized BCG infection in man. Clinical report. Acta tuberc. scand. 29. 173-179. Mars 1954.
96. TURPIN R. et CHASSAGNE P. : Bécégite lymphoganglionnaire atypique. Arch. franç. Pédiat. 11. 269-271. Janvier 1954.
97. UVSTEDT H. J. : Réaction locale dans la vaccination au BCG. Bull. Wld. Hlth. Org. 2 (3). 471-500. 1950.
98. WAALER P. et OEDING P. : Generalized BCG infection in man. Autopsy findings. Acta tuberc. scand. 29. 188-193. Mars 1954.

99. WALLGREEN J. : The principles of BCG vaccination. *Lancet* 1. 237-239. Février 1948.
100. WEHNERT R. : Sequellae vaccinationis BCG, adenitis axillaris, tuberculosis cutis lichenoides. *Acta derm.-venereol.* (Stockh.) 35. 248. Mars 1955.
101. WEIL J. : Exanthème et BCG. *Arch. franç. Pédiat.* 8. 431-433. Mai 1951.
102. WESPI H. : Art und Form des BCG Hautläsion. *Schweiz. med. Wschr.* 83. 260-264. Mars 1953.
103. WISLER et TUCKOVA F. : Untersuchungen über die Frage der Allgemeinreaktion nach BCG Impfung. *Schweiz. med. Wschr.* 83. 1059-1061. Octobre 1953.
104. Technique des cultures BCG et de la préparation du vaccin BCG par l'Institut Pasteur, Paris. *Sem. Hôp. Paris* 25. 118-119. Janvier 1949.

